

BIOCHEMIE UND PHYSIOLOGIE VON LITHIUM-IONEN

Dr. rer. nat. DIETRICH VAN CALKER

1986

*Diss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554612_0005

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Hippius

BIOCHEMIE UND PHYSIOLOGIE VON LITHIUM-IONEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Dietrich van Calker
aus
Münster/Westf.

1 9 8 5

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:..... Prof. Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter:..... Prof. Dr. H.G. Zachau

Dekan:..... Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:..... 8.4. 1986

I N H A L T

	Seite
1.0 <u>EINLEITUNG</u>	1
2.0 <u>CHEMIE DER LITHIUMIONEN</u>	3
3.0 <u>BIOCHEMIE UND ZELLPHYSIOLOGIE DER LITHIUM IONEN</u>	4
3.1 EXPERIMENTELLE PROBLEME BEIM STUDIUM DER BIOCHEMISCHEN EFFEKTE VON LITHIUMIONEN	4
3.1.1 Tierversuche	5
3.1.2 In vitro Versuche	6
3.2 MEMBRANTRANSPORT-MECHANISMEN	8
3.2.1 Lithiumtransport	8
3.2.2 Transport von Neurohormonen und deren Vorstufen	15
3.3 SYNTHESE UND METABOLISMUS VON NEUROHORMONEN	21
3.3.1 Biogene Amine: Serotonin, Dopamin, Noradrenalin	21
3.3.2 Acetylcholin	26
3.3.3 Andere Neurohormone	29
3.4 SENSITIVITÄT VON REZEPTOREN	32
3.4.1 Dopamin-Rezeptoren	35
3.4.2 Adrenerge Rezeptoren	37
3.4.3 Serotonin-Rezeptoren	38
3.4.4 Opiat-Rezeptoren	38
3.4.5 Acetylcholin-Rezeptoren	39
3.4.6 GABA- und Benzodiazepin-Rezeptoren	40

3.4.7	Circadiane Rhythmik der Rezeptor-Sensitivität	40
3.4.8	Rezeptor-Sensitivitäts-Änderungen und therapeutische Wirkung von Lithium	41
3.5	WIRKUNGEN AUF "SECOND MESSENGER"-SYSTEME	42
3.5.1	Aenylatzyklase	42
3.5.2	Phosphatidyl-Inositol-Metabolismus, Kalziumionen	46
3.6	HYPOTHESEN ZUM MECHANISMUS DER THERAPEUTISCHEN WIRKUNG VON LITHIUMSALZEN	49
4.0	<u>PHYSIOLOGIE VON LITHIUM-IONEN</u>	53
4.1	ELEKTROLYT-HAUSHALT	53
4.1.1	Natrium, Kalium	53
4.1.2	Magnesium, Kalzium	53
4.2	KOHLNHYDRAT-HAUSHALT	55
4.3	SCHILDDROSE	56
4.4	NIERE	58
4.4.1	Nierenfunktionsveränderungen	58
4.4.2	Morphologische Veränderungen	61
4.5	HERZ	62
4.6	RETICULO-ENDOTHELIALES SYSTEM	62
4.7	NERVENSYSTEM	64
4.8	PSYCHE	65
4.9	HAUT	67

	<u>Seite</u>
4.10 BIOLOGISCHE RHYTHMEN UND SCHLAF	67
4.11 ELEKTROPHYSIOLOGIE	69
5.0 <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	71
5.1 BIOCHEMIE UND ZELLPHYSIOLOGIE VON LITHIUMIONEN	71
5.2 PHYSIOLOGIE VON LITHIUMIONEN	73
6.0 <u>LITERATUR</u>	75

Herrn Prof. Dr. Hippius möchte ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. W. Greil für seine intensive Beratung und Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit.

Ferner gilt mein Dank Herrn Dr. Rolf Heumann und Herrn Prof. Dr. Hamprecht für anregende Diskussionen sowie Frau B. Scholz für das zuverlässige Schreiben des Manuskriptes.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

- 1) W. Greil und D. van Calker: Lithium: Grundlagen und Therapie. In: Psychopharmaka: Grundlagen und Therapie (G. Langer und H. Heimann, Hrg.) pp 161-202, Springer Verlag Wien-New York (1983)
- 2) D. van Calker und W. Greil: Biochemische und zell-physiologische Effekte von Lithiumionen. In: Lithium (Arbeitstitel), (B. Müller-Oerlinghausen und W. Greil, Hrg.), Springer Verlag, in Vorbereitung.

Frau C. Apfelbaum möchte ich für die Anfertigung der Abbildungen und das Schreiben des Manuskriptes für diese Publikationen herzlich danken.

1.0 EINLEITUNG

Die Entdeckung der therapeutischen und prophylaktischen Wirkung von Lithiumionen bei affektiven Psychosen hat eine kaum noch zu übersehende Fülle von biochemischen und zellphysiologischen Forschungsarbeiten stimuliert (Übersichten: 42,54,83,125,163,247). Die Hoffnung aber, daß die Aufklärung der biochemischen Effekte von Lithiumionen Rückschlüsse auf den molekularen Mechanismus affektiver Psychosen gestatten würde, hat sich bisher nicht erfüllt.

Lithiumionen können die Wirkung der ubiquitär in der Zellphysiologie regulatorisch wirksamen Ionen Na^+ , K^+ , Ca^{++} und Mg^{++} nachahmen und/oder hemmen (vgl. Kap. 2.0). Daher beobachtet man innerhalb und außerhalb des Zentralnervensystems eine große Anzahl verschiedener Effekte von Lithiumionen, die man zum Teil den unerwünschten (Neben)wirkungen bzw. den toxischen Wirkungen von Lithiumsalzen zuordnen kann (vgl. Kap. 4.0), deren Beziehung zum therapeutischen Effekt unklar bleibt.

Innerhalb des Zentralnervensystems können Lithiumionen aus dem erwähnten Grund nahezu die gesamte Sequenz der Ereignisse bei der neuralen interzellulären Kommunikation beeinflussen:

- Transport von Neurohormonvorläufersubstanzen über die Blut/Hirnschranke und die Zellmembranen
- Synthese und Metabolismus der Neurohormone (-transmitter)
- Freisetzung und Wiederaufnahme von Neurohormonen
- Sensitivität von Rezeptoren

- Aktivität der "second messenger"-Systeme
- Öffnung/Schließung von Ionenkanälen
- elektrische Reizleitung

Diese Effekte werden im folgenden in der angegebenen Reihenfolge besprochen. Sie wurden z.T. unter Verwendung sehr unterschiedlicher Untersuchungsobjekte und Versuchsbedingungen beobachtet. Eine Besprechung einiger experimenteller Probleme der Lithium-Forschung ist daher vorangestellt. Die elektrophysiologischen Effekte von Lithiumionen werden in Kapitel 4.1.1 besprochen.

2.0 CHEMIE

Lithium ist das dritte Element des Periodensystems und das kleinste und leichteste der Gruppe der Alkalimetalle. In wässriger Lösung ist nur das Lithiumion beständig. Dies ist die biologisch bzw. therapeutisch wirksame Form. Das Lithiumion weist chemisch und biochemisch gewisse Ähnlichkeiten mit seinen Gruppennachbarn Na^+ und K^+ auf. Der geringe Radius und die entsprechend hohe Ladungsdichte bedingen aber auch Ähnlichkeiten mit den Erdalkali-Metallionen Ca^{++} und Mg^{++} .

Ionen wirken in biologischen Systemen entweder durch Bindung an andere Moleküle, deren Eigenschaften dadurch verändert werden (z.B. die Konformation eines Proteins), oder auf Grund ihrer elektrochemischen Eigenschaften. Die elektrochemische Wirksamkeit erfordert das Vorliegen einer Ungleichverteilung über die Zellmembran, also einen elektrochemischen Gradienten, und damit die Existenz eines Pumpprozesses, der der pas-

siven Diffusion entgegenwirkt. In jedem Fall muß also für ein biologisch aktives Ion ein Rezeptor existieren, der für das entsprechende Ion eine gewisse Spezifität aufweist.

Lithiumionen sind im Organismus natürlicherweise nur in geringen Spuren vorhanden (80). Ein hypothetischer, physiologischer Lithium-Rezeptor müßte daher eine aus physiko-chemischen Gründen kaum vorstellbar hohe Spezifität aufweisen. Eine physiologische Funktion von Lithiumionen ist demnach unwahrscheinlich.

Die gegenwärtig akzeptierte Vorstellung ist deshalb, daß Lithiumionen an die Bindungsstelle anderer Liganden binden können und dort entweder die Wirkung des physiologischen Liganden nachahmen ("agonistische Wirkung") oder aber kompetitiv hemmen ("antagonistische Wirkung").

Als derartige Liganden kommen die Alkali- bzw. Erdalkali-Ionen Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} in Frage, aber auch positiv geladene funktionelle Gruppen anderer Moleküle (Übersicht: 42).

3.0 BIOCHEMIE UND ZELLPHYSIOLOGIE DER LITHIUMIONEN

3.1 EXPERIMENTELLE PROBLEME BEIM STUDIUM DER BIOCHEMISCHEN EFFEKTE VON LITHIUMIONEN

Da Lithiumionen mit anderen Ionen (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) um deren Bindungsstellen und Ionenkanäle konkurrieren, ist ihre Wirkung in besonderem Maße konzentrationsabhängig (vgl. Kap. 2.). Die "therapeutische Breite" beim Menschen ist gering (ca. 0.5 bis 1.5 mM). Dies wurde in Tier- und in in vitro-Versuchen nicht immer genügend beachtet. Daher besteht oft Unklarheit, ob

die gemessenen Effekte der "therapeutischen" oder der Toxischen Wirkung von Lithium zuzuordnen sind.

3.1.1 Tierversuche

Dosierung: Selbst bei Aufrechterhaltung eines mittleren Plasmaspiegels von 1 mM Lithium, d.h., eine therapeutische Konzentration beim Menschen, können beim Versuchstier akute toxische Konzentrationsspitzen auftreten, etwa durch den steilen Konzentrationsanstieg bei subkutaner oder intraperitonealer Applikation von Lithiumionen (33), oder durch die wegen der hohen renal Clearance bei der Ratte erforderlichen hohen Einzeldosen (201). Darüberhinaus ist unklar, ob angesichts unterschiedlicher allgemeiner oder organisch-spezifischer Lithiumtoleranz verschiedener Spezies eine für den Menschen "therapeutische" Lithiumkonzentration für ein Versuchstier nicht bereits toxisch ist.

Eine längerfristige Gabe lithiumhaltigen Futters führt in der Regel zu einer geringeren Futteraufnahme und zu verminderten Wachstumsraten der Versuchstiere, auch wenn keine Zeichen von Toxizität (z.B. Diarrhoe) beobachtbar sind. Die resultierenden Gewichtsunterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe wurden in den meisten Studien nicht beachtet, obwohl sie eine mögliche Ursache für Artefakte darstellen. Die Kontrolle dieses Parameters durch Futterrestriktion bei paarweise zugeordneten Kontrolltieren scheint daher sinnvoll (vgl. 36).

Akute und chronische Behandlung: Für die Aussagekraft und Vergleichbarkeit von experimentellen Ergebnissen ist ferner die Dauer der Lithiumbehandlung entscheidend. Viele bei akuter Lithiumgabe festgestellten Effekte können nach chronischer Gabe (mehr als etwa 10 Tage) nicht mehr beobachtet werden, vermutlich auf Grund von bislang unbekannten kompensatorischen Regelprozessen. Schließlich sind auch noch Speziesunterschiede zu bedenken.

3.1.2 In vitro-Versuche

Bei in vitro-Versuchen ist eine kritische Abwägung der Aussagekraft des verwendeten zellulären und subzellulären Modellsystems für die vorliegende Fragestellung unerlässlich.

Zelluläre Modellsysteme: Da ein verlässliches Tiermodell für affektive Psychosen nicht zur Verfügung steht, werden seit einiger Zeit menschliche Erythrozyten, Thrombozyten und Lymphozyten als Modellsysteme verwendet und auf etwaige mit der Krankheit oder mit einer Psychopharmaka-Therapie korrelierende biochemische Veränderungen untersucht.

Dabei wird von der Annahme ausgegangen, daß gewisse biochemische Mechanismen (z.B. Membrantransport-Prozesse, Rezeptor-Effektor-Koppelung) auf Grund eines biologischen Ökonomieprinzips genetisch nur in einer Form verwirklicht sind und daher an Modellzellen prinzipiell genauso ablaufen wie an Hirnzellen. Eventuelle genetische Besonderheiten bei affektiven Psychosen sowie Effekte von Psychopharmaka auf bestimmte biochemische Mechanismen sollten dann bei allen Zellen auffindbar sein, in denen die entsprechenden genetisch determinierten Funktionen nachweisbar sind. Da diese Voraussetzung sicherlich nicht für alle biochemischen Prozesse gilt (vgl. z.B. die Existenz von Isoenzymen), ist ein wesentliches Problem aller Untersuchungen an Modellzellen, die Identität des an Modellzellen untersuchten Prozesses mit dem an Hirnzellen ablaufenden nachzuweisen. Thrombozyten sind z.B. gute Modelle für Aufnahme, Speicherung und Ausschüttung von Serotonin in Hirnzellen, nicht aber für die Aufnahme von Dopamin und Noradrenalin (Übersicht: 231).

Für manche Untersuchungen sind auch Zellkulturen von neuronalen Tumorzellen (101, 102, 224-226) oder Hirnprimärkulturen (268, 286) geeignete Modellsysteme.

Bei diesen Modellen ist die Möglichkeit von Artefakten durch Kulturbedingungen zu bedenken, z.B. gestörte intrazelluläre Regulation. Bei Tumorzellen ist speziell zu beachten, daß beim Prozeß der Transformation zur Tumorzelle bestimmte genetisch determinierte Zellfunktionen möglicherweise verlorengehen oder neu hinzukommen.

Subzelluläre Modellsysteme: Am häufigsten werden Synaptosomen (durch Zellhomogenisation und differenzielle Zentrifugation gewonnene abgescherte synaptische Nervenendigungen) sowie Membranfragmente verwendet. Die Aussagekraft dieser Systeme ist u.a. durch Probleme der Reinheit der Fraktionen und die artifiziellen Versuchsbedingungen begrenzt.

3.2 MEMBRANTRANSPORT-MECHANISMEN

3.2.1 Lithiumtransport

Studien zum Lithiumtransport über Zellmembranen sollen zur Beantwortung der Fragen beitragen: Wie erreichen Lithiumionen über die Blut-Hirn-Schranke ihren Wirkungsort im Gehirn und welche Mechanismen bestimmen ihre Verteilung zwischen Extra- und Intrazellulär-raum neuraler Zellen?

Blut-Hirn-Schranke: Über den Transport von Lithiumionen über die Blut-Hirn-Schranke ist relativ wenig bekannt. Untersuchungen am isolierten Plexus choroideus der Katze weisen auf einen aktiven Transport von Lithiumionen in die Cerebrospinal-Flüssigkeit (CSF) hin. Dabei werden die Lithiumionen offenbar von dem System transportiert, das für die CSF-Sekretion verantwortlich ist (310).

Erythrozyten: Zur Untersuchung der Mechanismen, die den Transport von Lithiumionen über die Zellmembran bewirken, wurden wegen ihrer einfachen Zugänglichkeit vor allem menschliche Erythrozyten als Modellsystem gewählt (vgl. Kap. 3.1).

Bei einer lediglich durch passive Diffusion erfolgten Verteilung von Lithiumionen zwischen Erythrozyten und Plasma würde man einen "Lithium-Quotienten" (Konzentration von Lithium in den Zellen/Konzentration im Plasma) von 1.4:1 erwarten, also eine höhere Konzentration in den Zellen als außen. Tatsächlich aber findet man bei Patienten unter Lithiumtherapie Lithium-Quotienten zwischen 0.2 und 0.9, also eine geringere Lithiumkonzentration in den Zellen als im Plasma bei ausgeprägten interindividuellen Unterschieden (106,

108). Es muß demnach ein Mechanismus existieren, der Lithium in interindividuell unterschiedlichem Ausmaß gegen den elektro-chemischen Gradienten nach außen transportiert.

Vier Mechanismen sind bislang identifiziert worden (Abb. 1), mit deren Hilfe Lithiumionen die Zellmembran überwinden (Übersicht: 79, 106, 206):

- Die durch Ouabain (= Strophantin G) hemmbare Natrium-Kalium-ATPase (Na^+ - K^+ -Pumpe), die den Na^+ , K^+ -Gradienten aufrechterhält;
- ein nicht durch Ouabain aber durch Phloretin hemmbares Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem;
- ein durch Bicarbonat stimulierbarer Lithiumtransport;
- ein "Leck" in der Membran, über das Lithiumionen durch passive Diffusion die Zellmembran durchdringen können.

Die Na^+ , K^+ -ATPase trägt bei physiologischen Na^+ - und K^+ -Ionen-Konzentrationen nicht zum Lithiumtransport bei. Lediglich unter artefiziellen Bedingungen (wenn Na^+ und K^+ durch Cholin ersetzt werden) kann ein Ouabain-sensitiver Transport beobachtet werden (72).

Das Natrium-Lithium-Gegentransportsystem transportiert ein Lithiumion im Austausch für ein Natriumion und ist wahrscheinlich mit einem Natrium-Natrium-Gegentransportsystem identisch, dessen biologische Bedeutung ungeklärt ist. Die Affinität des Transportsystems für Lithiumionen ist auf beiden Seiten der Membran gleich groß und etwa 15 Mal größer als die für Natriumionen. Da die physiologische Natrium-Konzentration innen wesentlich niedriger ist als außen (8 mM innen, 140 mM außen),

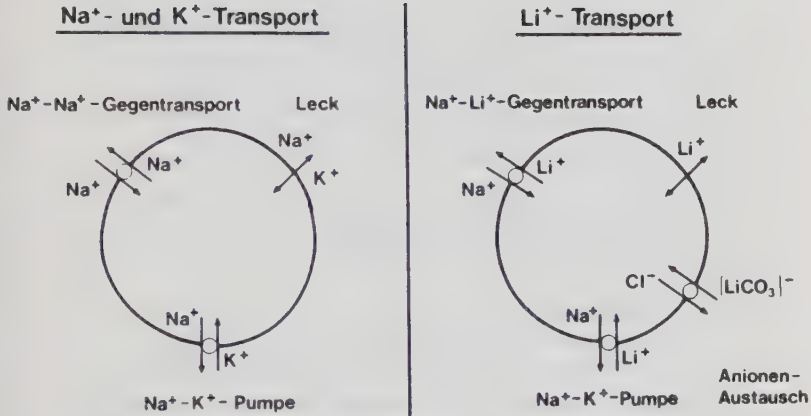


Abb. 1: Mechanismen des Transportes von Lithium Über Zellmembranen von Erythrozyten im Vergleich zum Transport von Natrium und Kalium.

Der Einwärts-Transport von Lithium in die Zellen wird durch einen Bicarbonat-stimulierbaren Anionenaustausch und durch einen Lithium-Leck-Transport bestimmt. Entsprechende Lecks existieren auch für Natrium und Kalium. Die Lithium-Aufnahme durch die Natrium-Kalium-Pumpe spielt unter klinischen Bedingungen keine Rolle.

Der Auswärts-Transport von Lithium aus den Zellen wird durch einen Natrium-Lithium-Gegentransport bestimmt, der wahrscheinlich mit einem Natrium-Natrium-Gegentransport identisch ist.

Die Pfeile zeigen die unter physiologischen bzw. klinischen Bedingungen vorherrschenden Richtungen der Transporte der Ionen.

ist die Konkurrenz der Lithiumionen mit den Natriumionen um die Bindungsstelle des Transportsystems auf der Innenseite der Membran erheblich wirksamer als auf der Außenseite. Lithiumionen werden daher bevorzugt aus der Zelle heraustransportiert, Natriumionen fließen entlang ihrem elektrochemischen Gradienten nach innen. Die Energie für diesen Auswärtstransport stammt aus dem großen Natrium-Gradienten und damit indirekt aus dem von der Na^+ , K^+ -ATPase verbrauchten ATP.

Der durch Bicarbonat stimulierbare Lithiumtransport ist mit einem Anionen-Austauschsystem (Chlorid-Bicarbonat) identisch (73, 79, 206).

Der Lithium-"Leck"-Transport ist abhängig vom Konzentrationsgefälle und vom Ruhepotential der Zelle. Unter klinischen Bedingungen wird das Ausmaß des Auswärtstransportes von Lithiumionen aus den Erythrozyten in das Plasma durch das Natrium-Lithium-Gegentransportsystem bestimmt. Der Einwärtstransport von Lithiumionen wird unter physiologischen Bedingungen vorwiegend durch den sogenannten Leck-Transport (passive Diffusion) sowie durch das Bicarbonat-sensitive System getragen.

Durch die Entwicklung von in vitro-Methoden (73, 106-108, 206) wurde es möglich, die Aktivität der Lithium-Transportmechanismen bei verschiedenen Individuen zu untersuchen, ohne diese mit Lithium behandeln zu müssen. Es zeigte sich, daß die Effektivität des Natrium-Lithium-Gegentauchsystems sowohl bei Patienten mit affektiven Störungen als auch bei gesunden Kontrollpersonen ausgeprägte interindividuelle Unterschiede aufweist und auch zwischen verschiedenen Tierspezies stark variiert. Zwillings- und Familienuntersuchungen weisen auf eine genetische Grundlage für diese Unterschiede hin. Diese interindividuelle Variation beruht auf Unterschieden in der maximalen Geschwindigkeit des Transportes ($v_{\max}$) und nicht auf einer unterschied-

lichen Affinität des Systems (K_M) gegenüber Lithiumionen (79).

Die genetisch determinierten Unterschiede im Natrium-Lithium-Gegentransportsystem sind die Ursache der erwähnten Variabilität der Lithium-Quotienten. Obwohl in einigen Arbeiten Korrelationen zwischen einem hohen Lithium-Quotienten einerseits und dem Behandlungserfolg, einer höheren Häufigkeit unerwünschter Wirkungen sowie der bipolaren Verlaufsform der affektiven Psychosen andererseits gefunden wurden, scheint nach neueren Ergebnissen die Messung des Lithium-Quotienten gegenüber der alleinigen Bestimmung des Plasmaspiegels kaum wesentlichen praktischen Wert zu besitzen (Übersichten: 106, 109). Allerdings spricht ein gleichbleibender Lithium-Quotient zusammen mit einem konstanten Lithium-Plasmaspiegel für eine regelmäßige Tabletteneinnahme und kann so bei Zweifeln an der "Compliance" des Patienten nützliche Informationen liefern.

Bei Patienten mit bipolaren affektiven Psychosen und deren Verwandten ersten Grades mit gleicher Erkrankung wurden geringfügig höhere mittlere in vitro-Lithium-Quotienten gefunden als bei nicht-erkrankten Verwandten und bei anderen gesunden Kontrollpersonen. Hieraus wurde eine Membranhypothese der affektiven Psychosen abgeleitet, wonach bei einer Untergruppe von Patienten mit bipolaren affektiven Psychosen eine Minderfunktion des Natrium-Lithium-Gegentransportes an der Membran von Erythrozyten und möglicherweise auch von Zellen des Gehirns besteht. Dieser postulierte "Membran-Defekt" stehe mit einer genetisch determinierten erhöhten Vulnerabilität für bipolare affektive Erkrankungen in Beziehung (67, 206).

Ein im Mittel signifikant aktiveres Natrium-Lithium-Gegentransportsystem wurde bei Erythrozyten von Patienten mit essentieller Hypertonie und ihren Ver-

wandten (46) sowie bei spontan hypertensiven Ratten, nicht aber bei normalen Ratten (36) gefunden. Die Beziehung dieser Befunde zur Pathophysiologie der Hypertonie ist unklar.

Chronische Behandlung mit Lithiumsalzen reduziert den Natrium-Lithium-Gegentransport in Erythrozyten um etwa 20 bis 50% (79). Dies beruht offenbar auf einer Verminderung der Affinität des Systems (K_M), die maximale Transportgeschwindigkeit (v_{max}) bleibt dagegen unverändert (79).

Ob eine chronische Lithiumbehandlung auch die Na^+ , K^+ -ATPase der Erythrozyten beeinflusst, ist anhand der vorliegenden, widersprüchlichen Befunde noch nicht sicher zu beurteilen. Die anderen Transportmechanismen für Lithiumionen (Lecktransport, Bicarbonat-stimulierter Transport) werden nicht beeinflusst (79).

Neurale Zellen: Die Mechanismen des Membrantransportes von Lithiumionen bei neuronalen Zellen sind weit weniger geklärt als die bei Erythrozyten (Übersicht: 79, 163). Wesentliche Unterschiede zu den Verhältnissen bei Erythrozyten sind vor allem durch die potentialabhängigen Natrium-Kanäle bedingt, wie sie bei elektrisch erregbaren Zellen vorhanden sind. Das Lithiumion ist das einzige Ion, das Natriumionen bei der Zellerregung durch diese Kanäle ersetzen kann (132). Veratridin, eine Substanz, die die Natrium-Kanäle öffnet, stimuliert den Einstrom von Lithiumionen in elektrisch erregbare neurale Tumorzellen (224 - 226). Der Lithium-Einstrom in elektrisch erregbare Zellen scheint im wesentlichen durch diese potentialabhängigen Natrium-Kanäle sowie zusätzlich durch ein "Leck" (passive Diffusion entlang dem elektrochemischen Gradienten) zu erfolgen. Der Ausstrom von Lithiumionen wird bei einer neuronalen Tumorzell-Linie (224) sowie bei neuronalen Zellen im Primärkultur (268) offenbar durch ein Natrium-Lithium-Gegentransportsystem vermittelt (Übersicht: 79).

Die an verschiedenen neuronalen Tumorzell-Linien durchgeführten Untersuchungen führten zu unterschiedlichen Ergebnissen (226, 237). Dies unterstreicht die begrenzte Aussagekraft derartiger Modellsysteme (vgl. Kap. 3.1). Die wenigen an Glia-Modellzellen erhobenen Befunde sind bislang schwer zu interpretieren (101, 143).

Über die Bedeutung der Ouabain-sensitiven Na^+ , K^+ -ATPase für den Lithiumtransport an elektrisch erregbaren Zellen sowie über die Effekte von Lithiumbehandlung auf ATPasen in neuralem Gewebe besteht noch Unklarheit (Übersicht: 163).

3.2.2 Transport von Neurohormonen und deren Vorstufen

Membranprozesse sind entscheidend für den Antransport der Neurohormon-Vorstufen (Cholin, Tryptophan, Tyrosin) über die Blut-Hirn-Schranke und über die Zellmembranen der Nervenzellen. Membranprozesse bestimmen außerdem das Ausmaß der präsynaptischen Wiederaufnahme von Neurohormonen (biogenen Aminen) in die Nervenzellen nach zuvor erfolgter Freisetzung in den synaptischen Spalt (Inaktivierung).

Cholin

Cholin ist eine Vorstufe bei der Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin sowie des Membranlipids Phosphatidylcholin.

Erythrozyten: Chronische Behandlung mit Lithiumsalzen bewirkt eine irreversible Hemmung des Cholintransports über die Membran menschlicher Erythrozyten (172). Die Erythrozyten Lithium-behandelter Patienten zeigen eine etwa bis zu 20 mal so hohe intrazelluläre Cholinkonzentration wie die Erythrozyten von Kontrollpersonen (115, 156, 157). Der Cholingehalt in den Erythrozyten steigt in den ersten Wochen nach Beginn einer Lithiumtherapie nahezu linear an, nach etwa 7 Wochen wird ein Plateau erreicht (Abb. 2).

Der Lithium-induzierte Cholinanstieg in den Erythrozyten beruht wahrscheinlich darauf, daß intrazellulär durch Abbau von Phospholipiden freigesetztes Cholin nach Hemmung des Transportsystems nicht mehr aus der Zelle heraustransportiert werden kann (119, 148). In diesem Zusammenhang sind Berichte zu erwähnen, nach denen manische (157) und depressive (120) Patienten einen höheren Cholingehalt in Erythrozyten aufweisen sollen als Kontrollpersonen. Diese vorläufigen Befunde bedürfen jedoch weiterer Bestätigung.

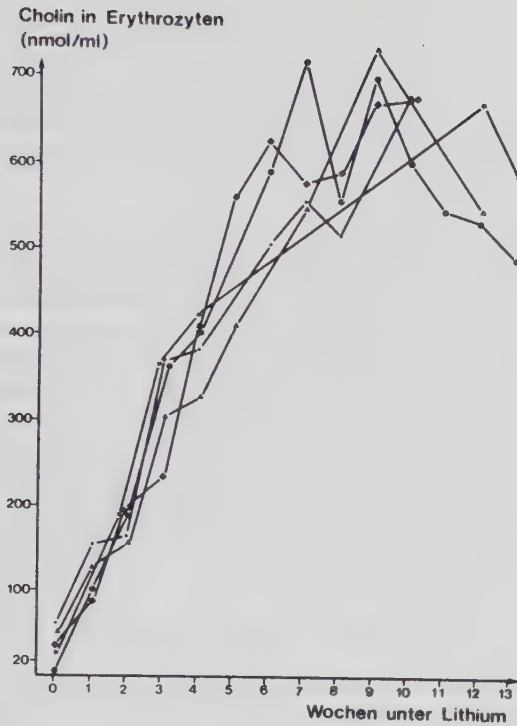


Abb. 2: Anstieg des Cholingehaltes im menschlichen Erythrozyten nach Beginn einer Lithiumtherapie bei 5 Patienten (Haag et al. 1984)

Blut-Hirn-Schranke: Auch der Cholintransport über die Blut-Hirn-Schranke (79) wird durch Lithiumionen gehemmt.

Neurale Zellen: Chronische Behandlung mit Lithiumsalzen potenziert die nach Cholinfütterung beobachtete Erhöhung der Cholinkonzentration im Rattenhirn (188). Diese letzteren Befunde bedeuten eine gewissen Analogie zu den an Erythrozyten erhaltenen Ergebnissen. Ein größeres Angebot an Cholin könnte eine vermehrte Synthese und damit Verfügbarkeit von Acetylcholin zur Folge haben.

Die experimentellen Hinweise für einen derartigen Prozeß sind aber bislang allenfalls indirekt (155). Inwieweit die an Modellzellen (Erythrozyten) gewonnenen Erkenntnisse über den Einfluß von Lithiumionen auf den Cholintransport die Verhältnisse an neuronalen Zellen widerspiegeln, ist im Moment unklar. Direkte Messungen an z.B. neuronalen Tumorzellen oder neuronalen Primärkulturen liegen derzeit nicht vor. Der Einfluß einer Lithiumbehandlung auf Synthese und Metabolismus von Acetylcholin und die daraus abgeleiteten Hypothesen zur Wirkung einer Lithiumtherapie werden in Kap. 3.3.2 diskutiert.

Vorstufen biogener Amine: Tryptophan, Tyrosin

Tryptophan ist eine Vorstufe bei der Synthese des Neurotransmitters Serotonin, Tyrosin eine Vorstufe der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin.

Tryptophan: Der Transport von Tryptophan durch die Blut-Hirn-Schranke wird von Lithiumionen nicht beeinflusst (79, 312).

Chronische Behandlung von Ratten mit Lithiumsalzen erhöht jedoch den Transport von Tryptophan über Synaptosomen-Membranen (164) durch Steigerung der

maximalen Transportgeschwindigkeit ($v_{\max}$) eines hoch-affinen, neuronalen Aufnahmesystems. Dies ist offenbar der Grund für den erhöhten Tryptophangehalt in Gehirn nach Lithiumbehandlung (Übersicht: 163).

Inwieweit ein Lithium-induziertes größeres Substratan-gebot eine verstärkte Synthese von Serotonin im Gehirn bewirkt oder längerfristig durch eine Verminderung der Aktivität des Serotonin-synthetisierenden Enzyms Tryptophanhydroxylase kompensiert wird (164), ist im einzelnen noch unklar (Übersicht: 163) (vgl. S. 22-24). Klinische Studien ergaben Hinweise, daß die Gabe von Tryptophan die therapeutische Wirkung einer Lithiumbehandlung verstärken könnte (39). Ob dieser Effekt mit einer durch erhöhtes Substratangebot verstärkten serotoninergen Aktivität in Zusammenhang steht, ist ungeklärt. Allerdings spricht eine Reihe von experimentellen Befunden für einen serotonergen Nettoeffekt chronischer Lithiumbehandlung (Übersicht: 193) (vgl. Tabelle 1).

Tyrosin: Der Transport von Tyrosin über die Blut-Hirnschranke wird durch Lithiumbehandlung nicht beeinflusst (79). Lithium beeinflusst ebenfalls nicht den Tyrosin-Transport über Synaptosomen-Membranen (164) - im Gegensatz zum Tryptophan-Transport.

Biogene Amine: Serotonin, Noradrenalin, Dopamin

Studien zum Membrantransport biogener Amine geben Aufschluß über den Einfluß einer Lithiumbehandlung auf das Ausmaß ihrer Inaktivierung durch Wiederaufnahme in die Zelle.

Die im folgenden besprochenen Arbeiten weisen darauf hin, daß eine Lithiumbehandlung die Konzentration von "funktionellen" biogenen Aminen im synaptischen Spalt unterschiedlich beeinflusst:

- Zunahme von Serotonin
(verringerte Inaktivierung durch verminderte Wiederaufnahme)
- Abnahme von Dopamin
(erhöhte Wiederaufnahme)
- Zu- oder Abnahme von Noradrenalin
(je nach Hirnregion)

Eine Interpretation der Ergebnisse ist jedoch sehr erschwert durch die mangelnde Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Influx- und Efflux-Veränderungen sowie durch die eingeschränkte Aussagekraft der verwendeten Modellsysteme.

Serotonin: Zur Untersuchung des Serotonin-Aufnahmesystems wurden häufig Thrombozyten als Modellzellen verwendet, da sie in dieser Hinsicht ähnliche biochemische Eigenschaften aufweisen wie Synaptosomen (Übersicht: 231). Frühere Arbeiten über den Effekt von Lithiumionen auf die Serotonin-Aufnahme in Thrombozyten lieferten widersprüchliche Ergebnisse (Übersicht: 163). Ergebnisse einer neueren Arbeit (11) sprechen für eine verringerte maximale Geschwindigkeit ($v_{\max}$) der Serotonin-Aufnahme in Thrombozyten von Ratten nach chronischer Gabe von Lithium. Die Affinität des Aufnahmesystems für Serotonin scheint dagegen zuzunehmen.

In Synaptosomen aus verschiedenen Hirnregionen von Lithium-behandelten Ratten war die Serotonin-Aufnahme ebenfalls vermindert (1). Das Aufnahmesystem für Serotonin steht offenbar in engem Zusammenhang mit spezifischen, hochaffinen Bindungsstellen für Imipramin (231). Die Anzahl von Imipramin-Bindungsstellen an Membranfragmenten aus dem Gehirn wird durch chronische Behandlung von Ratten mit Lithiumsalzen reduziert (214).

Dopamin: Die Aufnahme von Dopamin in Synaptosomen chronisch Lithium-behandelter Ratten war in allen untersuchten Hirnregionen erhöht (1).

Noradrenalin: Die Aufnahmewerte von Noradrenalin in Synaptosomen von Ratten unter chronischer Lithiumbehandlung waren, abhängig von der untersuchten Hirnregion, teils erhöht, teils erniedrigt (1). Da Synaptosomen, die aus dem gesamten Gehirn isoliert wurden, eine erhöhte Aufnahme von Noradrenalin nach Lithiumbehandlung zeigen (53), erscheint insgesamt dieser Effekt zu überwiegen.

Auch an Hirnschnitten wurde nach Lithiumbehandlung der Ratten eine erhöhte Aufnahme von Noradrenalin beobachtet. Dabei wurden jedoch keine regionalen Unterschiede festgestellt. Allerdings fand sich dieser Effekt nur nach akuter (2 Tage) Lithiumgabe, nach längerfristiger Gabe ging die Aufnahme von Noradrenalin wieder auf Kontrollwerte zurück (45).

3.3 SYNTHESE UND METABOLISMUS VON NEUROHORMONEN

3.3.1 Biogene Amine: Serotonin, Dopamin, Noradrenalin

Den Wirkungen von Lithiumionen auf aminerge Systeme im Gehirn wurde besondere Bedeutung zugemessen, da biogene Amine für die Steuerung menschlichen und tierischen Verhaltens sowie für die Pathophysiologie affektiver Psychosen eine entscheidende Rolle spielen sollen.

Die "Amin-Hypothese" affektiver Psychosen postuliert einen funktionellen Überschuß von biogenen Aminen (Noradrenalin und/oder Serotonin) an aminergen Rezeptoren im Gehirn in der manischen Phase und einen Mangel in der depressiven Phase (235). Seit einigen Jahren wird diskutiert, daß zusätzlich Sensitivitätsänderungen bei affektiven Psychosen eine Rolle spielen.

Die Ergebnisse der großen Anzahl von Arbeiten über Lithiumwirkungen auf aminerge Systeme sind äußerst widersprüchlich (Übersicht: Shaw 1975). Dies steht mit Unterschieden in den experimentellen Anordnungen in Zusammenhang: Unterschiedliche Dosierungen bzw. Konzentrationen, unterschiedliche Zell- und Gewebepreparationen sowie mögliche Speziesunterschiede (vgl. Kap. 3.1).

Insbesondere ist die unterschiedliche Wirkung akuter und chronischer Behandlungsdauer zu beachten: Die durch akute Lithiumgabe ausgelösten (und z.T. umstrittenen) Effekte auf Gehalt und Metabolismus von biogenen Aminen im Gehirn sind nach chronischer Gabe häufig nicht mehr festzustellen (247, 250), wobei allerdings die Änderungen in einzelnen Hirnregionen unterschiedlich sein können.

Der Noradrenalin-Umsatz im Gehirn soll z.B. nach akuter und subchronischer Behandlung mit Lithiumsalzen

erhöht sein (56, 217). Nach einer Lithiumbehandlung von 14 Tagen oder länger ist jedoch kein Effekt mehr feststellbar (57, 217).

Der Dopamin-Umsatz im Gehirn zeigt unter Lithium möglicherweise eine ähnliche Tendenz, die Ergebnisse sind aber zu widersprüchlich, um eine sichere Aussage zuzulassen (250).

Ein weiteres Problem dieser Experimente ist ihre Interpretation: Änderungen im Gehalt von biogenen Aminen oder ihren Abbauprodukten im Hirngewebe oder Synapsomen geben lediglich das Resultat des Zusammenwirkens einer Reihe unterschiedlicher neurochemischer Prozesse wieder (z.B. Aufnahme der Vorstufen, Synthese, Ausschüttung und Wiederaufnahme der biogenen Amine, Anzahl funktioneller Rezeptoren). Außerdem könnten die Ergebnisse indirekt durch Beeinflussung anderer neurohormoneller Systeme (z.B. GABA, Acetylcholin) zustandekommen, die auf aminerge Systeme zurückwirken.

Der Serotonin-Umsatz im Gehirn wurde durch Lithium unterschiedlich beeinflusst (Erhöhung, Erniedrigung, kein Effekt) (Übersicht: 193, 250).

Die Ergebnisse über die Lithiumwirkungen auf das serotoninerge System im Gehirn (Tabelle 1) verdeutlichen die vielfältigen kompensatorischen Regelprozesse:

Tabelle 1

Wirkungen von Lithiumionen auf das
serotonerge System im Gehirn

Funktionen	Wirkung von Lithium	Autoren
Tryptophanaufnahme in Synaptosomen	erhöht	Knapp u. Mandell 1975 Swann et al. 1981
Tryptophangehalt im Gehirn	erhöht	Knapp u. Mandell 1975 Swann et al. 1981
Synthese von Serotonin	vorübergehend gesteigert	Knapp u. Mandell 1975 Swann et al. 1981 Sangdee u. Franz 1980
Ausschüttung von Serotonin	erhöht	Treiser et al. 1981
Anzahl funktioneller Serotonin-Rezeptoren	vermindert	Maggi u. Enna 1980 Treiser et al. 1981 Tanimoto et al. 1983

Die Lithium-induzierte erhöhte Verfügbarkeit der Synthese-Vorstufe Tryptophan (vgl. Kap. 3.2.2) resultierte in den ersten Tagen der Lithiumbehandlung in einer vermehrten Synthese von Serotonin in Synaptosomen aus dem Striatum. Anschließend ging die Serotonin-Synthese bei anhaltend vergrößerter Tryptophan-Aufnahme wieder auf Kontrollwerte zurück. Diese kompensatorische Regelung wird auf eine Verminderung der Aktivität der Tryptophanhydroxylase zurückgeführt (164).

Eine chronische Lithiumbehandlung führt im Hippocampus von Ratten zu einer verstärkten Serotonin-Ausschüttung und zu einer Abnahme spezifischer Bindung an Membranen (Rezeptoren). Es bleibt aber unklar, ob eine Lithium-induzierte Steigerung der Serotonin-Ausschüttung die Abnahme der Anzahl funktioneller Serotonin-Rezeptoren zur Folge hatte, oder ob umgekehrt die Lithiumbehandlung durch Verminderung funktioneller Rezeptoren zur kompensatorischen Steigerung der Serotonin-Ausschüttung führte (280). Es ist allerdings nicht sicher auszuschließen, daß die Wirkungen von Lithium auf Rezeptordichte und auf Synthese und Ausschüttung von Serotonin voneinander unabhängig sind.

Bei akuter Gabe dagegen vermindern Lithiumionen die elektrisch stimulierte Serotonin- und Noradrenalin-Ausschüttung. Durch eine Erhöhung der Kalziumkonzentration kann die Lithium-induzierte Hemmung der Noradrenalin-Ausschüttung, nicht aber die der Serotonin-Ausschüttung verhindert werden (160).

Amphetamin-induzierte Verhaltensänderung

Informationen über eine Interaktion von Lithiumionen mit aminergen Prozessen können indirekt auch über eine Analyse der Lithiumwirkungen auf pharmakologisch-induzierte Verhaltensänderungen von Menschen und Versuchstieren erhalten werden. Die durch Amphetamin

bewirkten stereotypen Verhaltensweisen bei Versuchstieren (schnüffeln, lecken, beißen, Kopfbewegungen, rotierende Bewegungen) beruhen offenbar auf einer Stimulierung dopaminerger Impulse. Andere Amphetamin-Wirkungen (Hyperaktivität, Euphorie beim Menschen) scheinen auch noch Wirkungen auf andere aminerge Systeme miteinzubeziehen. Studien am Menschen zeigen eine partielle Hemmung des euphorisierenden Effekts von Amphetamin nach Lithiumbehandlung (9, 288). An Versuchstieren wurden sehr unterschiedliche Befunde erhoben. Dies beruht wohl auf unterschiedlicher Dosierung und Applikationsdauer von Lithiumsalzen, unterschiedlichen Amphetamin-Dosierungen sowie auf Unterschieden in den Methoden der Verhaltensanalyse (77, 87).

3.3.2 Acetylcholin

Eine mögliche Bedeutung cholinergischer Mechanismen bei endogenen Psychosen wird immer wieder diskutiert (Übersicht: 62, 144, 146). Die als "antimanisch" und "depressionsauslösend" aufgefaßten Effekte von Inhibitoren der Cholinesterase (Di-isopropyl-Fluorophosphat (DFP), Physostigmin) bei Versuchstieren und beim Menschen wiesen insbesondere auf eine mögliche Beteiligung cholinergischer Mechanismen bei affektiven Psychosen hin (Übersicht: 146).

Eine entsprechende Hypothese der Störung der adrenerg-cholinergen Balance bei affektiven Psychosen postuliert ein adrenerg-cholinerges Ungleichgewicht als Ursache affektiver Psychosen mit einem Überwiegen der adrenergen Aktivität in der manischen, einer überwiegend cholinergen Aktivität in der depressiven Phase (144).

Frühere Untersuchungen zur Wirkung von Lithiumionen auf den Acetylcholin-Metabolismus und die cholinerge Neurotransmission sind meist bei so hohen Lithium-Konzentrationen durchgeführt worden, daß eine Bedeutung für die therapeutischen Effekte von Lithium zweifelhaft ist (297).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden als eine Lithium-induzierte Minderung cholinergischer Aktivität interpretiert (Hemmung der Acetylcholin-Synthese, Verminderung der Acetylcholin-Ausschüttung, Verminderung des Gewebegehaltes von Acetylcholin und Verminderung der postsynaptischen Sensitivität gegenüber cholinergischer Stimulation) (297).

Neuere Untersuchungen im therapeutischen Konzentrationsbereich sind uneinheitlich.

In Verhaltensstudien fanden Janowsky und Mitarbeiter (145) eine Verminderung des hemmenden Physostigmin-Effektes auf die Methylphenidat-induzierten stereotypen Verhaltensweisen bei Mäusen und Ratten nach Lithiumbehandlung (7 Tage). Sie interpretieren ihre Resultate als Hinweis auf eine Lithium-induzierte verminderte cholinerge Aktivität im Gehirn. Die durch Physostigmin beim Menschen ausgelöste psychomotorische Retardierung und "depressive" Wirkung wurde dagegen durch Lithiumbehandlung nicht beeinflusst (204).

Biochemische Studien (155) deuten eher auf eine erhöhte Aktivität des cholinergen Systems im Rattenhirn nach chronischer (10 Tage) Lithiumgabe hin. Inwieweit die geschilderten (Kap. 3.2.2) Effekte einer Lithiumbehandlung auf den Cholintransport in Erythrozyten und über die Blut-Hirn-Schranke Rückschlüsse auf mögliche Lithiumeffekte auf die Acetylcholin-Synthese im Gehirn zulassen, ist unklar. Studien zum Acetylcholin-Gehalt in verschiedenen Hirnregionen nach Lithiumbehandlung erbrachten divergierende Ergebnisse (155, 190, 297).

Eine kombinierte Behandlung mit Lithium und Physostigmin oder anderen cholinerg wirkenden Stoffen (Pilocarpin, DFP) bewirkt bei Ratten eine erhöhte Letalität (146, 236), Krämpfe in den Extremitäten, ausgedehnte Hirnschädigungen sowie einen Anstieg der Konzentration von D-Inositol-1-Phosphat im Gehirn (135) (vgl. Kap. 3.5.2). Da dieses Syndrom durch Atropin-Gabe verhindert wird (135, 236), ist als Ursache eine Lithium-induzierte Intensivierung cholinergischer Mechanismen anzunehmen (zur näheren Diskussion dieser Effekte vgl. Kap. 3.5.2). Obwohl ähnliche Auswirkungen einer Gabe von Physostigmin an Patienten unter Lithiumtherapie (z.B. 204) bisher nicht berichtet wurden, mahnen diese Resultate doch zu Vorsicht bei dieser Kombinationsbehandlung.

Falls wirklich eine Störung der adrenerg-cholinergen Balance bei affektiven Psychosen vorliegen sollte (144, 146), so ist es nach den bisher vorliegenden Untersuchungen unklar, ob man sich den "ausbalancierenden" Effekt einer Lithiumbehandlung als Verminderung (145) oder als Erhöhung (155) cholinерger Aktivität vorstellen soll.

3.3.3 Andere Neurohormone

Eine Behandlung mit Lithiumsalzen soll den Gehalt einer Reihe weiterer, teils noch nicht völlig anerkannter Neurotransmitter bzw. Neurohormone im Gehirn beeinflussen. Unter den Aminosäuren (Übersicht: 27, 125) gewannen vor allem Glycin und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) besonderes Interesse.

Glycin: Glycin wirkt als inhibitorischer Neurotransmitter im Rückenmark und möglicherweise auch im Gehirn. Es spielt weiterhin eine wesentliche Rolle im sog. C_1 -Stoffwechsel.

Die Behandlung mit Lithium soll den Gehalt an freiem Glycin in den Erythrozyten von Menschen und Ratten erhöhen (Übersicht: 65). Dieser Effekt konnte aber von einer weiteren Arbeitsgruppe nicht bestätigt werden (142). Es ist ungeklärt, ob die beschriebene Erhöhung des Glycin-Spiegels in den Erythrozyten, ähnlich wie bei Cholin, mit einer Lithium-induzierten Veränderung von Membrantransportprozessen in Zusammenhang steht.

Bei Ratten unter Lithiumbehandlung wurde eine Erhöhung des Gehaltes an freiem Glycin im Gehirn festgestellt, die mit der Konzentration an Glycin in den Erythrozyten korrelieren soll (65). Über Messungen an neuronalen Modellzellen (Tumorzellen in Kultur, Primärkulturen) wurde bislang nicht berichtet.

Es ist unbekannt, ob glycinerge Prozesse bzw. der C_1 -Stoffwechsel mit den molekularen Mechanismen affektiver Psychosen oder der therapeutischen Wirkung von Lithiumionen in Zusammenhang stehen.

GABA: Eine Lithiumbehandlung soll den Gehalt an GABA, einem inhibitorischen Neurotransmitter, im Hypo-

thalamus von Ratten (15, 103) sowie in der Cerebrospinal-Flüssigkeit von Menschen (28, allerdings nur 4 Patienten) erhöhen. Chronische, nicht aber akute Behandlung mit Lithiumsalzen reduzierte die Bindung von GABA an niederaffine Bindungsstellen von Membranfragmenten aus dem Striatum und dem Hypothalamus von Ratten (175). Ob diese Befunde Ausdruck einer Desensitivierung von GABA-Rezeptoren sind, und ob diese mögliche Desensitivierung evtl. aus einer erhöhten GABAergen Aktivität resultiert, ist unklar.

Angeregt durch die antimanische Wirkung von Valproat, einem Antiepileptikum, das möglicherweise über eine Verstärkung GABAerger Neurotransmission wirksam ist, entwickelten Emrich et al. eine GABA-Mangelhypothese der Manie (Übersicht: 8, 82). Emrich (81, 82) diskutiert die Möglichkeit, daß Lithium über eine indirekte Potenzierung der GABAergen Übertragung antimanisch wirken könne. Die (vorwiegend prophylaktische) antidepressive Wirkung von Lithium dagegen könne durch einen Effekt auf die serotonerge bzw. noradrenerge Aktivität zustandekommen (Monoamin-Mangelhypothese der Depression). Ob sich die wenigen, bisher bekannten Effekte von Lithium auf GABA-Rezeptoren, auf die Hirnkonzentration und die Synthese von GABA und auf electrophysiologische Parameter (vgl. die Sammlung von Arbeiten in 83) in dieses Konzept einordnen lassen, ist bislang unklar.

Enkephaline: Die Enkephaline gehören zu einer Klasse körpereigener Peptide, die als endogene Agonisten der Opiat-Rezeptoren wirken.

Behandlung mit Lithiumsalzen führt zu einem vorübergehenden Anstieg des Gehaltes an Methionin- und Leucin-Enkephalin im Striatum von Ratten sowie zu einer Potenzierung der endogenen Enkephalin-Ausschüttung (Übersicht: 36). Diese Effekte sind stark abhängig

von der Dauer der Behandlung sowie der Lithiumkonzentration im Gehirn. Entsprechend der erhöhten Enkephalin-Konzentration zeigten chronisch Lithium-behandelte Ratten eine erhöhte Analgesie (36, 262).

Substanz P: Dieses Peptid wirkt sowohl im Zentralnervensystem (z.B. bei der Modulation synaptischer Transmission und der Schmerzschwellen-Regulation) als auch in der Peripherie (z.B. im Gastrointestinaltrakt) als Neurotransmitter und Neuromodulator. Substanz P ist nach subchronischer Lithiumbehandlung von Ratten in den Hirnteilen vermehrt, die stark dopaminerg innerviert sind (z.B. Striatum, Nucleus acumbens, frontaler Cortex). In anderen Hirnteilen (Hippocampus, Hirnstamm, Hypothalamus) ist keine Veränderung nach Lithiumbehandlung festzustellen. Die Lithium-induzierte Konzentrationserhöhung von Substanz P im Gehirn wird durch gleichzeitige Gabe von Haloperidol (ein Dopamin-Rezeptorblocker) verhindert (136).

Prostaglandine: Über einen hemmenden Einfluß von Lithium auf die Synthese von Prostaglandinen und verwandten Substanzen wurde berichtet (138).

3.4 SENSITIVITÄT VON REZEPTOREN

Die Amin-Hypothese der affektiven Psychosen in ihrer ursprünglichen Form (Übersicht: 96) postulierte einen Überschuß an biogenen Aminen, vor allem Noradrenalin und Serotonin, in der manischen, einen Mangel in der depressiven Phase. Der entscheidende Einwand gegen diese Theorie ist, daß trizyklische Antidepressiva das Angebot an Aminen an der Synapse durch Hemmung der Wiederaufnahme-Systeme schon kurz nach ihrer Applikation effektiv vergrößern, während der therapeutische Effekt nur relativ langsam einsetzt. Parallel mit der antidepressiven Wirkung entwickelt sich eine Subsensitivität der Rezeptoren (Übersicht: 266). Diese und andere Einwände gegen die ursprüngliche Amin-Hypothese stimulierten Überlegungen, inwieweit Sensitivitäts-Änderungen der Rezeptoren für die Ätiologie affektiver Psychosen und/oder den Wirkungsmechanismus therapeutischer Eingriffe (elektrokonvulsive Therapie, Psychopharmaka) verantwortlich sein könnten (266).

Adaptive Änderungen der Sensitivität gegenüber Hormonen sind in der Zellbiologie seit einiger Zeit bekannt (59). Es kann zur Entwicklung von Subsensitivität und von Supersensitivität von Rezeptoren kommen mit verminderter bzw. gesteigerter Rezeptorenantwort.

Abhängig vom Zelltyp und von den Versuchsbedingungen wurden verschiedene, einander nicht ausschließende Mechanismen beobachtet. .

Entwicklung von Subsensitivität: Dauernde und wiederholte Stimulierung der Rezeptoren mit Agonisten kann zu einer Verminderung der Anzahl funktioneller Rezeptoren auf der Zellmembran führen.

Bei Stimulierung der Rezeptoren kann sich durch dauernde Aktivierung des Enzyms Adenylatzyklase auch ein refraktärer Zustand des Enzyms entwickeln, bei dem es nur noch gering aktivierbar ist (170).

Entwicklung von Supersensitivität: Blockierung der Rezeptoren und/oder Verminderung der Konzentration des Agonisten kann eine Vermehrung der funktionellen Rezeptoren zur Folge haben. An neuronalen Zellen in Zellkultur konnte nachgewiesen werden, daß bei dauernder Hemmung der Adenylatzyklase eine Aktivitätssteigerung des Enzyms möglich ist (118).

Die nachfolgend beschriebenen experimentellen Befunde über die Wirkung einer Lithiumbehandlung auf die Rezeptor-Sensitivität sind z.T. noch widersprüchlich und umstritten. Dennoch häufen sich die Hinweise, daß eine Behandlung mit Lithiumsalzen zu einer Stabilisierung der Rezeptor-Sensitivität durch Verhinderung der Entwicklung von Supersensitivität von Rezeptoren führen könnte (Tabelle 2).

System	Sensitivitäts- änderung	Messung der Sensitivitätsänderung	Methode	Lithium-Effekt	Literatur
DOPAMIN					
Postsynapt.	Supersensitivität	Verhaltensanalyse Liganden-Bindung	Haloperidol Haloperidol	Verhinderung Verhinderung*	PERT et al., 1978 PERT et al., 1978
Präsynapt.	Supersensitivität	Verhaltensanalyse Elektrophysiologie	Haloperidol Haloperidol	Verhinderung Verhinderung	VERIMER et al., 1980 GALLAGER et al., 1978
Beta-ADRENERG	Supersensitivität	Liganden-Bindung Adenylatzyklase	Reserpin Reserpin	Verhinderung Verhinderung	TRISER und KELLER, 1979 HERMONI et al., 1980
	Subsensitivität	cAMP menschliches Plasma Liganden-Bindung	Salbutamol Imipramin	keine keine	ZOHAR et al., 1982 ROSENBLATT et al., 1979
SEROTONIN	Supersensitivität	Verhaltensanalyse Elektrophysiologie	Reserpin Chlorimipramin	Steigerung keine	FRIEDMAN et al., 1979 GALLAGER und BUNNEY, 1979
ACETYLCHOLIN					
Peripherie	Supersensitivität	Liganden-Bindung	Denervierung	Verhinderung	PESTRONCK und DRACHMAN, 1980
Zentral	Supersensitivität Subsensitivität	Liganden-Bindung Liganden-Bindung	Atropin DFP	Verhinderung keine	LEVY et al., 1982 LEVY et al., 1982

* Kürzlich nicht bestätigt durch STAUNTON et al., 1982b, und RECHES et al., 1982.

Tabelle 2 Stabilisierung der Rezeptorsensitivität durch Lithium
nach BELMAKER et al., 1982 (modifiziert)

3.4.1 Dopamin-Rezeptoren

Chronische Behandlung mit dem Dopamin-Antagonisten Haloperidol verstärkt bei Ratten die Wirkung des Dopamin-Agonisten Apomorphin auf das Verhalten der Tiere (Stereotypie und gesteigerte lokomotorische Aktivität). Diese gesteigerte Reaktion auf Apomorphin wird als Supersensitivität dopaminerger Rezeptoren interpretiert, die sich als Folge der chronischen Blockade von postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren entwickelt. Nach chronischer Vorbehandlung mit Lithiumsalzen wird die durch Haloperidol verstärkte Wirkung von Apomorphin auf das stereotype Verhalten der Tiere nicht mehr (211) oder nur noch abgeschwächt (263) beobachtet. Dies wird als Lithium-induzierte Verhinderung der Supersensitivitäts-Entwicklung gedeutet (Tabelle 2).

Während bezüglich dieses Effektes von den verschiedenen Arbeitsgruppen ähnliche Resultate erzielt wurden (Übersicht: 43), besteht ansonsten bezüglich des Einflusses einer Lithiumbehandlung auf die Supersensitivitäts-Entwicklung von Dopamin-Rezeptoren Uneinigkeit. So berichten einige Autoren (Übersicht: 43), daß eine Lithiumbehandlung bestimmte Verhaltensweisen der Versuchstiere gedämpft habe, die, in gleicher Weise ausgelöst, eine Supersensitivität von Dopamin-Rezeptoren anzeigen, wie z.B. eine erhöhte lokomotorische Aktivität (292) und Aggressivität (5). Der Effekt auf die lokomotorische Aktivität konnte aber in einer sorgfältig kontrollierten Studie nicht bestätigt werden (36, 263).

Weitere Verhaltensparadigmata, die eine Supersensitivität von Dopamin-Rezeptoren anzeigen sollen, sind das Rotationsverhalten nach Apomorphin-Injektion bei Versuchstieren, deren nigrostriatale dopaminerge

Innervation durch Injektion von 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) unilateral denerviert wurde sowie das durch Reserpinbehandlung verstärkte stereotype Verhalten nach Apomorphin-Injektion. Während beim 6-OHDA-Paradigma je nach Arbeitsgruppe partielle, vorübergehende oder gar keine Wirkungen einer Lithium-Vorbehandlung festgestellt wurden, soll im Reserpin-Paradigma (92) Lithium sogar eine Supersensitivitäts-steigernde Wirkung haben (Übersicht: 36, 43).

Die aus Verhaltensanalysen gefolgerte Supersensitivität von Dopamin-Rezeptoren korreliert mit einer Erhöhung der Anzahl spezifischer Bindungsstellen für Dopamin-Rezeptor-Liganden an Membranfraktionen aus dem Striatum.

Ob eine Lithiumbehandlung die durch Haloperidol (211, 222, 264) oder 6-OHDA-Denervierung (264) ausgelöste Zunahme an Dopamin-Rezeptoren verhindert, ist umstritten (Übersicht: 36, 43). Eine Lithiumbehandlung allein soll die Dopamin-Rezeptor-Dichte im Striatum vermindern (43) oder aber nicht beeinflussen (36).

Verhaltensanalysen an Versuchstieren (sedierender Effekt geringer Apomorphin-Dosen) (292) sowie elektro-physiologische Untersuchungen (95) ergaben Hinweise, daß eine Lithiumbehandlung auch die Entwicklung von Supersensitivität präsynaptischer Dopamin-Rezeptoren verhindert. Reches und Mitarbeiter (222) konnten dagegen in einem anderen, präsynaptische Supersensitivität von Dopamin-Rezeptoren anzeigenden Paradigma keinen Effekt von Lithium feststellen.

3.4.2 Adrenerge Rezeptoren

Berichte über die Effekte einer Lithiumbehandlung auf die Anzahl alpha- und beta-adrenerger Rezeptoren in verschiedenen Hirnteilen von Ratten sind widersprüchlich (Übersicht: 43, 210).

Studien zur Wirkung einer Behandlung mit Lithiumsalzen auf die durch 6 OHDA-Denervierung oder durch Reserpin auslösbare Supersensitivität von alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren ergaben ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse (Übersicht: 43, 210). Allerdings weisen zwei Untersuchungen darauf hin, daß zumindest die durch Reserpin ausgelöste Entwicklung der Supersensitivität von beta-adrenerger Rezeptoren durch Lithiumbehandlung verhindert wird (128, 279) (Tabelle 2).

Die Entwicklung einer Subsensitivität beta-adrenerger Rezeptoren wird nach den beiden bisher vorliegenden Studien durch Lithium nicht beeinflusst. Lithiumbehandlung hat keinen Einfluß auf die durch chronische Behandlung mit dem Antidepressivum Imipramin ausgelöste Abnahme der spezifischen Bindung von ^3H -Dihydroalprenolol an Beta-Rezeptoren im Gehirn von Ratten (227). Am Menschen wird die durch Salbutamol ausgelöste Subsensitivität der beta-adrenerg stimulierbaren Adenylatzyklase durch Lithium nicht beeinflusst (315) (Übersicht: 210).

3.4.3 Serotonin-Rezeptoren

Verschiedene Arbeitsgruppen berichten übereinstimmend über eine Abnahme der Zahl der Serotonin-Rezeptoren im Hippocampus von Ratten nach Lithiumbehandlung (175, 269, 280). Es ist gegenwärtig jedoch unklar, ob dieser Effekt indirekt als Anpassung an eine Lithium-induzierte erhöhte Serotonin-Ausschüttung (280) zustande kommt, oder ob umgekehrt die erhöhte Serotonin-Ausschüttung die Folge der reduzierten Serotonin-Rezeptor-Sensitivität ist (vgl. Kap. 3.3.1) (Tabellen 1 und 2).

Lithiumbehandlung kann offenbar die Entwicklung Imipramin-induzierter Supersensitivität von Serotonin-Rezeptoren nicht hemmen (94). Unter Imipramin wird allerdings meist die Entwicklung einer Subsensitivität gefunden, (vgl. hierzu die Kritik von Snyder und Peroutka (259)). Die Reserpin-induzierte Supersensitivität (92) soll durch Lithium sogar gesteigert werden (Übersicht: 43, 210).

3.4.4 Opiat-Rezeptoren

Die wenigen Arbeiten über den Effekt von Lithiumbehandlung auf die Sensitivität von Opiat-Rezeptoren ergeben noch kein klares Bild (Übersicht: 210).

3.4.5 Acetylcholin-Rezeptoren

Acetylcholin-Rezeptoren werden in nikotinische und muscarinische Rezeptoren eingeteilt.

Nikotinische Rezeptoren: Subchronische (4-9 Tage) Behandlung mit Lithiumsalzen (2 x täglich i.p.) reduzierte die Anzahl von nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte von Skelettmuskulatur. Die durch Denervierung erzeugte Zunahme extrajunktionaler Acetylcholin-Rezeptoren (Supersensitivität) wurde durch Lithiumbehandlung verhindert (212) (Tabelle 2).

Muscarinische Rezeptoren: Behandlung mit Atropin, einem spezifischen Blocker von muscarinischen Rezeptoren bewirkt bei Ratten eine Erhöhung der spezifischen Bindung des muscarinischen Liganden ^3H -Quinuclidinylbenzilat (^3H -QNB) an Hirnmembranfragmente (Supersensitivität). Die Behandlung mit dem Acetylcholin-esterase-Hemmer Di-isopropyl-fluorophosphat (DFP) führt zu einer Verminderung der spezifischen Bindung von ^3H -QNB (Subsensitivität). Die Effekte geben die Möglichkeit, den Einfluß von Lithiumbehandlung auf die Sensitivitätsänderung von Rezeptoren in beiden Richtungen bei sehr ähnlichen experimentellen Bedingungen zu untersuchen.

Levy und Mitarbeiter (171) berichten, daß chronische Lithiumbehandlung die Atropin-induzierte Supersensitivität muscarinischer Rezeptoren, nicht aber die DFP-induzierte Subsensitivität verhindert (Tabelle 2).

Chronische Behandlung mit Lithium allein scheint die ^3H -QNB-Bindung, wenn überhaupt, allenfalls geringfügig zu erhöhen (171, 175).

3.4.6 GABA- und Benzodiazepin-Rezeptoren

Rezeptoren für GABA und für Benzodiazepine sind funktionell eng gekoppelt. Die wenigen bislang vorliegenden Arbeiten deuten auf eine Abnahme spezifischer Bindungsstellen für GABA im Striatum und Hippocampus (175) sowie von ³H-Flunitrazepam im frontalen Cortex (131) nach chronischer Lithiumbehandlung.

3.4.7 Circadiane Rhythmik der Rezeptor-Sensitivität

Die Sensitivität von Rezeptoren für verschiedene Neurohormone/-transmitter im Gehirn von Ratten unterliegt einer circadianen Rhythmik, die durch chronische Lithiumbehandlung z.T. verlängert, z.T. aufgehoben werden soll (159).

Diese Effekte wurden bei relativ niedrigen Lithium-Plasma-Konzentrationen (Tagesschwankung ca. 0.1 - 0.4 mmol/l beobachtet. Eine ausführliche Darstellung dieser und anderer Effekte von Lithiumionen auf circadiane Rhythmen findet sich in Kap. 4.10)

3.4.8 Rezeptor-Sensitivitäts-Änderungen und therapeutische Wirkung von Lithium

Entsprechend einer Hypothese der Oszillation der Sensitivität von Katecholamin-Rezeptoren bei affektiven Psychosen (44) ist das Einsetzen einer manischen Phase mit einer Supersensitivität und der Beginn einer depressiven Phase mit einer Subsensitivität der Rezeptoren assoziiert. Die prophylaktische Wirksamkeit von Lithium könnte entsprechend dieser Hypothese mit einer Verhinderung ("Prävention") dieser Änderungen der Rezeptor Sensitivität in Zusammenhang stehen.

Die experimentellen Befunde sprechen jedoch nur für einen "prophylaktischen" Effekt von Lithium auf die Entwicklung von Supersensitivität. Es wäre möglich, daß Lithium durch seine Wirkung auf die Rezeptoren verschiedener Neurotransmitter "stabilisierend" wirkt. So könnte die Verhinderung der Supersensitivität von Katecholamin- und von Acetylcholin-Rezeptoren durch Lithium zur Aufrechterhaltung der Katecholamin-Acetylcholin-Balance beitragen. Eine Störung dieser Balance mit katecholaminerger bzw. cholinерger Überaktivität wird für die manische bzw. depressive Phase diskutiert (vgl. Kap. 3.3.2). Auch die beobachtete Unterdrückung bzw. Verschiebung der circadianen Rhythmik katecholaminerger bzw. cholinерger Rezeptoren könnte mit einer "Stabilisierung" der Rezeptor-Sensitivität zusammenhängen.

3.5 WIRKUNGEN AUF "SECOND MESSENGER"-SYSTEME

Als "second messenger" bezeichnet man allgemein einen Stoff, der die Information, die von einem Hormon an Rezeptoren auf der Zelloberfläche vermittelt wird, ins Zellinnere weiterleitet. Das bekannteste Beispiel eines "second messengers" ist das cyclo-AMP, das von dem Membran-gebundenen Enzym Adenylatzyklase gebildet wird.

"Second messenger" sind für die Regelung einer Vielzahl hormoneller Prozesse von entscheidender Bedeutung. Dies betrifft auch die Kommunikation zwischen Hirnzellen als einen Spezialfall der Hormonwirkung. Man kann Rezeptoren nach der Art des angeschlossenen "second messenger"-Systems in drei Gruppen einteilen:

Gruppe 1: Rezeptoren, deren Aktivierung zu einer Aktivierung der Adenylatzyklase führt.

Gruppe 2: Rezeptoren, deren Aktivierung zu einer Hemmung der Adenylatzyklase führt.

Gruppe 3: Rezeptoren, deren Aktivierung zu einer erhöhten Hydrolyse des Membranlipids Phosphatidyl-Inositol sowie zu einer erhöhten intrazellulären Kalzium- und/oder cyclo-GMP-Konzentration führt.

3.5 Adenylatzyklase

Lithiumionen scheinen bei höheren Konzentrationen generell einen inhibitorischen Effekt auf die Adenylatzyklase verschiedener Gewebe- und Zelltypen auszuüben (24, 54, 314). Bei niedrigeren Konzentrationen scheint der Effekt selektiver zu sein.

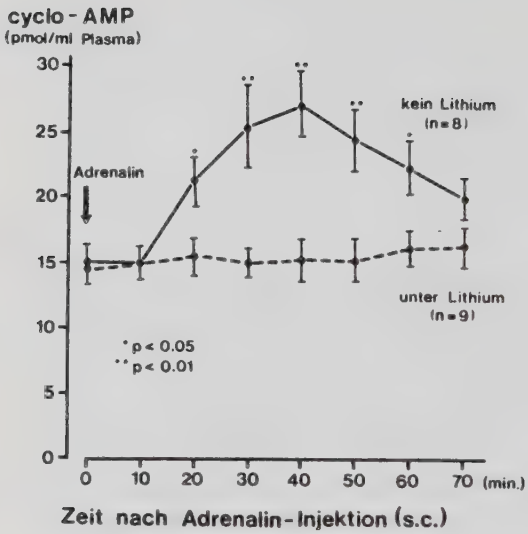


Abb. 3: Hemmung des Adrenalin-induzierten Anstieges von cyclo-AMP im Plasma durch Lithiumbehandlung. Die Probanden (9 Patienten unter Lithiumbehandlung, 8 Kontrollpersonen) erhielten zum Zeitpunkt 0 Adrenalin 0.5 mg s.c.

In Untersuchungen an Patienten unter chronischer Lithiumbehandlung und an Kontrollpersonen wurde nachgewiesen, daß Lithiumionen auch beim Menschen im therapeutischen Konzentrationsbereich eine Adenylatzyklase hemmen: Der Anstieg der Plasmakonzentration des cyclo-AMP, der nach Stimulierung peripherer Beta-Rezeptoren durch Adrenalin beobachtet werden kann, wird durch Lithiumgabe verhindert (76) (Abb. 3).

Eine Hemmung der Adenylatzyklase im Hirngewebe durch Lithiumionen wurde durch in vivo- und in vitro-Experimente nachgewiesen (Übersicht: 22, 24).

Nach chronischer Gabe in vivo (Lithium-gefütterte Ratten) ist bei therapeutischer Dosierung ein Hemmeffekt auf die Noradrenalin-stimulierte Adenylatzyklase in Hirnschnitten deutlich (22, 24).

In vitro-Studien zeigen, daß die Sensitivität gegenüber einer Hemmung durch Lithiumionen in verschiedenen Hirnregionen unterschiedlich ist. Außerdem scheint das Ausmaß der Hemmung vom jeweiligen Rezeptor abhängig zu sein: Die durch Noradrenalin stimulierte Akkumulation von cyclo-AMP (Membranfraktion aus dem Cortex) wird schon bei therapeutischen Konzentrationen gehemmt, während zur Inhibition der Dopaminwirkung (Membranen aus dem Nucleus caudatus) höhere Konzentrationen von Lithium erforderlich sind (22, 24).

Auf Grund dieser relativen Spezifität des Lithiumeffektes auf die Adenylatzyklase und der gut dokumentierten Wirkung auch bei therapeutischer Konzentration halten die Autoren (22, 24) eine Lithium-induzierte Hemmung der beta-adrenerg stimulierten Adenylatzyklase im Gehirn für den wahrscheinlichsten Mechanismus der therapeutischen Lithiumeffekte.

Von besonderem Interesse ist die Lithium-induzierte Hemmung der beta-adrenerg stimulierten cyclo-AMP- und

der cyclo-GMP-Akkumulation in der Zirbeldrüse (313), da dieses Organ eine wichtige Rolle bei der Regulation biologischer Rhythmen spielt.

Der molekulare Mechanismus der hemmenden Wirkung von Lithium auf die Adenylatzyklase ist noch nicht geklärt. Vermutlich ist auch hierbei eine Wechselwirkung von Lithium mit divalenten Kationen entscheidend (31, 42, 313).

Die weite Verbreitung von Adenylatzyklasen im Körper und deren unterschiedliche Sensitivität für die inhibitorische Wirkung von Lithium könnte die Toxizität und auch die geringe therapeutische Breite von Lithium erklären. Bei sehr hohen, "toxischen" Dosierungen von Lithium werden sehr viele Adenylatzyklasen gehemmt, im therapeutischen Konzentrationsbereich dagegen nur wenige, besonders sensitive. Struma und Polyurie, die bereits bei therapeutischer Dosierung von Lithium auftreten können, sind vermutlich, zumindest teilweise, durch eine Hemmung der TSH-sensitiven Adenylatzyklase in der Schilddrüse bzw. der ADH-sensitiven Adenylatzyklase in der Niere verursacht.

Die Wirkungen von Lithiumionen auf die "second messenger"-Systeme der Rezeptoren der Gruppe 2 sind noch weitgehend unerforscht. Murphy und Mitarbeiter (196) berichten, daß Lithiumionen nicht nur die Prostaglandin-E₁-induzierte Stimulation der Adenylatzyklase von Thrombozyten hemmen, sondern auch die Hemmung dieses Effektes durch Noradrenalin vermindern. Dies ist bislang der einzige Hinweis darauf, daß Lithiumionen auch die Auswirkung einer Stimulierung der Rezeptoren der Gruppe 2 (Hemmung der Adenylatzyklase) vermindern können.

3.5.2 Phosphatidyl-Inositol-Metabolismus, Kalzium-Ionen

Phosphatidyl-Inositol (PI) ist ein Bestandteil der Phospholipide der Zellmembran. Obwohl nur in niedriger Konzentration vorhanden, zeichnet sich die Substanz durch einen sehr ausgeprägten Metabolismus aus. Stimulierung von Rezeptoren (Rezeptoren der Gruppe 3, siehe Seite 42) führt zu einer gesteigerten Hydrolyse von PI bzw. seiner phosphorylierten Derivate (PI-4-P, PI-4,5-P₂) zu phosphorylierten Inositolen (D-I-1,4,5-P₃, DIP) (Abb 4). Das schließlich entstehende D-Inositol-1-Phosphat (DIP) wird durch eine spezifische Phosphatase zu Inositol abgebaut, welches zur Neusynthese von PI verwendet wird. Zugleich mit dem gesteigerten Metabolismus von PI zeigt sich eine erhöhte intrazelluläre Kalzium-Konzentration.

Die genannte spezifische Phosphatase wird durch Lithiumionen gehemmt (Abb. 4). Infolgedessen führt die Behandlung mit Lithiumsalzen bei Ratten zu einer Akkumulation von D-Inositol-1-Phosphat und zu einer Abnahme von Inositol im Gehirn (Übersichten: 29, 70, 187).

Eine Verarmung der Zellen an Inositol könnte zu einer verminderten Synthese von PI und damit zu einer verminderten Rezeptorantwort führen: Nach neuesten Untersuchungen soll nämlich Inositol-1-4-5-Triphosphat (D-I-1,4,5-P₃) eine second messenger-Funktion haben (29) und eine intrazelluläre Freisetzung von Kalzium bewirken. Eine Lithium-induzierte Abnahme des PI-Gehaltes der Zellmembran könnte zu einer Hemmung dieses Prozesses führen.

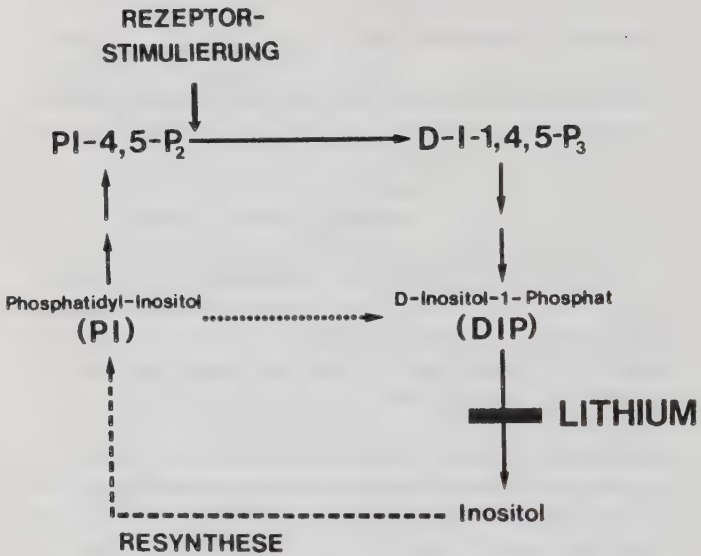


Abb. 4: Wirkung von Lithium auf den Phosphatidyl-Inositol-Stoffwechsel. Lithium hemmt die spezifische Phosphatase, die D-Inositol-1-Phosphat (DIP) zu Inositol abbaut. Dadurch kommt es zu einer Abnahme von Inositol in den Zellen, welches für die Resynthese von Phosphatidyl-Inositol (PI) benötigt wird.

Durch zusätzliche Gabe von Physostigmin wird bei Ratten die Lithium-induzierte Akkumulation von D-Inositol-1-Phosphat im Gehirn potenziert, zugleich treten toxische Erscheinungen wie Schädigung von Hirnzellen, Extremitätenkrämpfe und erhöhte Letalität auf (vgl. Kap. 3.3.2). Da die Gabe von Atropin beide Wirkungen von Physostigmin verhindert, scheint vor allem die muscarinische Neurotransmission beteiligt zu sein (135).

Eine Konkurrenz von Lithiumionen mit Kalziumionen an Ionenkanälen und Kalzium-bindenden Proteinen (z.B. Calmodulin, ein weitverbreitetes Kalzium-abhängiges Regulatorprotein) erscheint aus physikochemischen Gründen (vgl. Kap. 3.0) naheliegend und ist in elektrophysiologischen Untersuchungen auch nachgewiesen worden (4). Dennoch liegen bisher über die Wirkung von Lithiumionen auf die second messenger-Funktionen von Kalziumionen kaum Informationen vor (Übersicht: 4, 71).

Die Wirkungen von Lithium auf den Phosphatidyl-Inositol-Metabolismus, der mit intrazellulären Kalzium-Konzentrationsänderungen im Zusammenhang steht, sowie seine möglichen Effekte auf die Funktion von Kalzium-Ionen, könnten für die erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Lithium von ähnlich großer Bedeutung sein wie seine Effekte auf die Adenylatzyklase.

3.6 HYPOTHESEN ZUM MECHANISMUS DER THERAPEUTISCHEN WIRKUNG VON LITHIUMSALZEN

Aus den vielfältigen Wirkungen von Lithium wurde eine Reihe von Hypothesen zum Wirkungsmechanismus von Lithium bei der Behandlung affektiver Störungen abgeleitet.

Die derzeit am meisten diskutierten Hypothesen sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Die einzelnen Hypothesen sind bereits in den entsprechenden vorausgehenden Kapiteln dargestellt: Die Membran-Hypothese (Seite 12), die Kalzium-Hypothese (Seite 48), die Rezeptor-Sensitivitäts-Hypothese (Seite 41), die Adenylatzyklase-Hypothese (Seite 44), die adrenerg-cholinerge Balance-Hypothese (Seite 26) und die GABA-Mangelhypothese (Seite 30) (zur chronobiologischen Hypothese vgl. Kap. 4.10).

Keine dieser Hypothesen kann aus den Wirkungen von Lithium ein Modell ableiten, das die Wirkungen von Lithium auf Verhalten und Erleben schlüssig erklärt. Die Hypothesen gründen sich häufig nur auf einzelne Effekte von Lithium, die zudem manchmal nicht einheitlich beobachtet wurden. Außerdem wurden in den Hypothesen bisher nicht eindeutig nachgewiesene Störungen als biologische Grundlage der affektiven Erkrankungen postuliert.

Hypothesen zum Wirkmechanismus von Lithium wurden auf verschiedenen Ebenen biologischer Betrachtung gebildet: Auf der Ebene der Biochemie/Zellphysiologie, der Hirnphysiologie und der Verhaltensbiologie bzw. Humanpsychologie.

Ein relativ einheitliches Bild ergeben die Befunde zum Transport von Lithium über Zellmembranen (vgl. Abb. 1). Allerdings bleibt der Zusammenhang mit dem

Wirkmechanismus von Lithium hierbei unklar. Einerseits wird für affektive Psychosen eine Minderfunktion des Natrium-Lithium-Gegentransports angenommen, andererseits hemmt eine Lithiumtherapie dieses Transportsystem.

Von besonderem Interesse sind die "stabilisierenden" Wirkungen von Lithium auf die Sensitivität von Rezeptoren durch Verhinderung von Supersensitivität, die jedoch nicht einheitlich nachgewiesen werden konnte (vgl. Tabelle 2). Für affektive Psychosen werden überschießende Veränderungen der Rezeptor-Sensitivität angenommen.

Gut belegt sind die Wirkungen von Lithium auf "second messenger"-Systeme.

Hierbei wird vor allem eine Hemmung der Adenylatzyklase durch Lithium gefunden (vgl. Abb. 3). Diese erklärt zumindest eine Reihe von unerwünschten Wirkungen von Lithium, wie Polyurie und Struma, und könnte für den Wirkmechanismus bei der Indikation Hyperthyreose entscheidend sein.

Große Beachtung fand außerdem in jüngster Zeit die Beobachtung, daß Lithium den Phosphatidyl-Inositol-Stoffwechsel beeinflußt und zu einer Verarmung der Nervenzellen an Inositol führt (vgl. Abb. 4). Dies könnte zur Folge haben, daß die Bildung des neu entdeckten "second messengers" Inositol-1-4-5-Triphosphat vermindert und dadurch der Anstieg der Kalzium-Konzentrationen in den Zellen abgeschwächt wird. Das würde bedeuten, daß neben der Adenylatzyklase auch das zweite bislang bekannte "second messenger"-System von Lithiumionen gehemmt würde. Diese Wirkungen von Lithium werden vermutlich die weitere Forschung über die biologischen Grundlagen der Lithiumtherapie entscheidend beeinflussen.

Tabelle 3 Hypothesen zum Mechanismus der therapeutischen Wirkung von Lithium

Hypothese	Störung bei affektiver Psychose	Mechanismus der Lithiumwirkung	Literatur
BIOCHEMIE			
Membran-Hypothese	genetisch bedingte Minderfunktion des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems	ungeklärt	PANDEY et al., 1979 DORUS et al., 1979
ZELLPHYSIOLOGIE			
Kalzium-Hypothese	Störungen der intra/extrazellulären Ca^{++} -Homöostase oder -Dynamik	Kompetition von Li^+ -Ionen mit Ca^{++} -Ionen	DUBOVSKY und FRANKS, 1983 ALDENHOFF und LUX, 1982
Rezeptor-Sensitivitäts-Hypothese	inadäquate, überschießende Rezeptor-Sensitivitäts-Änderungen	Verhinderung der Super-sensitivitäts-Entwicklung	BUNNEY et al., 1977 PERT und BUNNEY, 1982
Adenylatzyklase-Hypothese	ungeklärt	spezifische Hemmung der beta-adrenerg stimulierten Adenylatzyklase im Gehirn	BELMAKER, 1981 BELMAKER et al., 1983
HIRNPHYSIOLOGIE			
Monoamin-Hypothese	Überschuß an biogenen Aminen bei Manie, Mangel bei Depression	ungeklärt	GARVER und DAVIS, 1979
Adrenerg/cholinerge Balance-Hypothese	Überwiegen adrenerger Aktivität bei Manie, cholinerg bei Depression	Hemmung adrenerger Aktivität; Steigerung (oder Hemmung) cholinerg Aktivität	JANOWSKY et al., 1972, 1983
GABA-Mangel-Hypothese	mangelhafte GABAerge Neuro-transmission	Manie: Indirekte Potenzierung GABAerger Übertragung Depression: Erhöhung aminerg Neurotransmission	EMRICH et al., 1982 EMRICH, 1982
VERHALTENSBIOLOGIE			
Chronologische Hypothese	Störungen in circadianen Systemen	Verlängerung, Synchronisation oder Verschiebung circadianer Rhythmen	PFLUG, 1984

Von besonderer Bedeutung ist es, inwieweit die Hypothesen, die auf verschiedenen Teilaspekten der Lithiumwirkung beruhen, sich gegenseitig ergänzen und aufeinander aufbauen können.

So könnte z.B. die Wirkung von Lithiumionen auf die Rezeptor-Sensitivität und deren circadiane Rhythmik die Grundlage darstellen für die Effekte von Lithiumionen auf verschiedene andere circadiane Rhythmen (Schlaf-Wach-Rhythmus, Körpertemperatur). Die Wirkungen von Lithiumionen auf die Rezeptor-Sensitivität könnte wiederum mit der Konkurrenz von Lithiumionen mit Kalzium-Ionen und Bindungsstellen an Proteinen (z.B. Calmodulin) zusammenhängen.

In einer Reihe von Hypothesen wird versucht, den Wirkmechanismus von Lithium durch spezifische Wirkungen auf bestimmte Neurotransmitter-Systeme zu erklären, z.B. auf biogene Amine, GABA oder die Balance bestimmter Systeme.

Möglicherweise sind jedoch für den Wirkmechanismus nicht spezifische Effekte von Lithium entscheidend, sondern allgemein dämpfende und hemmende Wirkungen auf verschiedene Systeme. Eine Therapie mit Lithium könnte zu einer Abflachung der Maxima der Rezeptor-Sensitivität sowie zu einer Hemmung der angeschlossenen "second messenger"-Systeme führen, und dadurch zu einer Dämpfung des Signaltransfers zwischen den Nervenzellen. Hiermit könnte Lithium durch Verhinderung überschießender Reaktionen stabilisierend auf zelluläre Prozesse wirken.

4.0 PHYSIOLOGIE DES LITHIUM

4.1 ELEKTROLYT-HAUSHALT

Die Untersuchungen über die Wirkung von chronischer Lithiumbehandlung auf den Elektrolyt-Haushalt ergeben kein einheitliches Bild (Übersicht: 139, 239, 247).

4.1.1 Natrium, Kalium

Der Natrium-Metabolismus wird von akuter und chronischer Lithiumgabe anscheinend unterschiedlich beeinflusst. Initial tritt bei Lithiumtherapie eine Natriurese (vgl. Kap. 4.4) ein, die nach einigen Tagen nicht mehr nachweisbar ist, möglicherweise auf Grund einer kompensatorischen Erhöhung der Aldosteron-Sekretion. Entsprechende Änderungen des Kalium-Metabolismus scheinen nur sehr gering ausgeprägt zu sein.

4.1.2 Magnesium, Kalzium

Variationen in der Magnesium- und Kalzium-Konzentration im Plasma oder der Cerebrospinal-Flüssigkeit (CSF) sind mit den depressiven und manischen Phasen affektiver Psychosen sowie anderen psychischen Störungen in Verbindung gebracht worden (6, 47, 207).

Behandlung mit Lithiumsalzen führt in einer Reihe von Untersuchungen zu einer mäßigen Erhöhung der Kalzium-Konzentration (8, 13, 49-51, 86, 182, 183, 277) sowie der Magnesium-Konzentration (8, 10, 33, 49, 86, 182, 184, 185) im Plasma. Allerdings sind auch gegenteilige Resultate publiziert worden (21, 35, 74, 93, 97, 127, 208). Die geringe Ausprägung möglicher Effekte, unterschiedliche Dosierungsschemata sowie verschieden lange Behandlung mit Lithium kommen unter anderem als

Ursache für diese unterschiedlichen Ergebnisse in Frage. Insbesondere unterschiedliche Zeitpunkte der Probenentnahme könnten die Divergenz der Resultate erklären, da Behandlung mit Lithiumsalzen die biologischen Rhythmen von Kalzium, Magnesium, Parathormon und Kalzitinin verändert (179) (vgl. auch Kap. 4.10). Auch auf mögliche Unterschiede zwischen uni- und bipolaren Krankheitsformen wurde in diesem Zusammenhang hinewiesen (13).

Ein möglicher Zusammenhang dieser Lithiumeffekte mit der regulativen Wirkung von Parathormon und Kalzitinin sowie des Renin-Aldosteron-Systems wird derzeit untersucht (47, 49-51, 75, 86, 97, 140, 199, 208, 278). Die Entwicklung eines milden Hyperparathyreoidismus scheint nachgewiesen (50, 51, 61, 90, 199). Ursache ist wohl eine Lithium-induzierte Rechtsverschiebung des sogenannten "Kalziostat", d.h. der Kalzium-Konzentration, die eine halbmaximale Hemmung der PTH-Sekretion bewirkt. In Gegenwart von Lithiumionen werden also höhere Kalzium-Konzentrationen zum Erzielen der gleichen Hemmwirkung gebraucht (40, 252, 299).

Lithium wird in den Knochen angereichert (30, 33), vor allem in noch wachsenden Knochen (30). Dies geht einher mit einem überproportional hohen Verlust an Kalzium aus den Knochen (33). Obwohl dies einen hemmenden Einfluß von Lithium auf die Mineralisation des Knochens nahelegt, und entsprechende Effekte auch publiziert wurden (16, 48, 215), scheint das Risiko eines gesunden Erwachsenen gering zu sein (Übersicht: 32).

4.2 KOHLENHYDRAT-HAUSHALT

Lithiumbehandlung kann den Metabolismus von Kohlenhydraten auf mehreren Ebenen beeinflussen (Übersichten: 168, 181). Die Glucose-Aufnahme in die Zelle sowie verschiedene Enzyme der Glucose (Hexokinase, Pyruvat-Kinase, Phosphofructo-Kinase) der Glucogensynthese (Glucogensynthetase-Kinase) und der Gluconeogenese (Fructose-1, 6-Diphosphatase) sollen von Lithiumionen beeinflusst werden (34, 168, 181, 200, 213). Die Adenylatzyklase, die via cyclo-AMP über eine Proteinkinase-Aktivierung sowohl den Aufbau wie den Abbau von Glycogen reguliert, wird von Lithiumionen gehemmt (vgl. Kap. 4.4).

Inwieweit derartige Prozesse bei therapeutischen Lithiumkonzentrationen in vivo eine wesentliche Rolle spielen, ist unklar. Möglicherweise tragen sie zu der häufig beobachteten Gewichtszunahme unter Lithiumtherapie bei. Auch von einer Hemmung der Insulin-Sekretion wurde berichtet (7).

Arbeiten über Auswirkungen von Lithiumbehandlung auf die Glucosetoleranz sowie zu einer möglichen Gefährdung durch Diabetes mellitus nach Langzeittherapie lieferten widersprüchliche Resultate (126, 173, 176, 194, 218, 253, 287, 289-291). Steigerung, keine Veränderung und Verminderung der Glucosetoleranz wurden berichtet. Es kann daher auch nicht angegeben werden, ob eine Lithiumtherapie einen Diabetes mellitus günstig oder ungünstig beeinflusst.

4.3 SCHILDDRÜSE

Der Einfluß einer Lithium-Langzeitbehandlung auf die Schilddrüsenfunktion (2, 309) zeigt sich in charakteristischen Veränderungen von Laborparametern im Blut: Die Serumkonzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone (T_3 , T_4) werden durch eine Lithiumbehandlung nur geringfügig verändert und bleiben im allgemeinen im Normbereich. Die TSH-Werte und, als noch empfindlicherer Parameter, die TSH-Anstiege nach TRH-Injektion können dagegen (bei 15% bis 40% der Patienten) über die Normwerte ansteigen (2, 180, 302). Diese Veränderungen, die einen Lithium-induzierten "Hypothyreoidismus" anzeigen, sind bereits innerhalb einer fünfwöchigen Unterbrechung der Lithiumbehandlung reversibel.

Für den Mechanismus der Lithiumwirkung auf die Schilddrüse (309) ist vermutlich von Bedeutung, daß Lithium in der Schilddrüse angereichert wird, nach tierexperimentellen Befunden um das 2.5- bis 5-fache der Lithium-Serumkonzentration (26, 241, 309). Der entscheidende Effekt scheint die Hemmung der Hormonsekretion (25) durch Lithium zu sein. Ein Mechanismus hierfür ist vermutlich die Lithium-induzierte Hemmung der TSH-abhängigen Adenylatzyklase in der Schilddrüse. Da auch die (TSH-unabhängige) durch Dibutyryl-cyclo-AMP stimulierte Hormonsekretion durch Lithium gehemmt wird, kann die Wirkung von Lithium auf die Adenylatzyklase jedoch nicht der einzige Grund für die Lithium-induzierte Hemmung der Hormonsekretion sein (307).

Als Folge der verminderten Hormonsekretion durch Lithium tritt über einen Rückkoppelungsmechanismus eine gesteigerte TSH-Sekretion ein, wodurch ein eventueller (vorübergehender) Abfall der Serumwerte von T_4 wieder ausgeglichen wird; die Werte von T_3 können hierbei auch über die Ausgangswerte ansteigen. Durch andauernde,

gesteigerte TSH-Sekretion kann es auch zur Entwicklung einer Struma kommen (309).

Die Hemmung der Hormonsekretion durch Lithium führt zur Vergrößerung des Jodpools in der Schilddrüse ("Jodretention") (309).

Die antithyreoidale Wirkung von Lithium wird bei der Lithiumbehandlung der Thyreotoxikose genutzt (38, 270, 271, 282, 309). Da es dabei zu einer ausgeprägten Lithium-induzierten Jodretention kommen kann, wird eine Kombination mit klassischen antithyreoidalen Medikamenten, welche die Jodaufnahme in die Schilddrüse hemmen, empfohlen (270, 282, 309). Bei einer Radiojod-Therapie kann eine Lithium-induzierte Jodretention die Wirkung der Behandlung verstärken. Merkwürdigerweise wurden auch einige Fälle von Hyperthyreosen unter einer Lithiumtherapie berichtet (41, 60, 186, 228), wobei allerdings ein kausaler Zusammenhang mit der Lithiumtherapie eher unwahrscheinlich ist.

4.4 NIERE

Bei den Wirkungen von Lithium auf die Niere handelt es sich um reversible funktionelle Veränderungen, die weitgehend ungefährlich sind, und um irreversible (z.T. auch reversible) histologische Veränderungen, bei denen der kausale Zusammenhang mit einer Lithiumtherapie nicht gesichert ist (78).

4.4.1 Nierenfunktionsveränderungen

Durch eine Lithiumbehandlung kann es zu Polyurie und als Folge davon zu Polydipsie kommen. Während das Urinvolumen normalerweise 2 Liter pro 24 Stunden nicht übersteigt, findet sich bei Patienten unter Lithium in 10% bis 40% ein Urinvolumen von 3 Liter pro 24 Stunden (66, 111, 141, 293-296).

Lithiumtherapie kann zur Verminderung der renalen Konzentrationsleistung führen. Diese Funktion wird im sogenannten Durstversuch oder durch Applikation von Vasopressin (ADH) bzw. DDAVP (1-desamino-8-arginin-Vasopressin), einem Vasopressin-Analog, geprüft (300). Eine eingeschränkte Konzentrationsleistung wird bei Patienten unter Lithium in ca. 30% der Fälle (die Angaben schwanken zwischen 16% und 96%) gefunden und zeigt sich vor allem bei Lithium-Patienten mit Polyurie, aber auch bei manisch-depressiven Patienten ohne Lithiumbehandlung (300). Die Verminderung der Konzentrationsleistung ist nach Absetzen von Lithium innerhalb von wenigen Wochen reversibel. Unvollständige oder verzögerte Reversibilität wird allerdings vereinzelt beobachtet (88, 195, 221, 293, 296, 299).

Die glomeruläre Filtration, die entscheidende Nierenfunktion, wird durch Lithium nicht oder nur unwesentlich vermindert. Dementsprechend ist das Risiko eines progressiven Nierenversagens als Folge langjähriger Lithiumprophylaxe sehr gering (64, 195, 221, 246, 274, 284, 294, 296, 300).

Bei den vereinzelt beobachteten Fällen eines nephrotischen Syndroms unter Lithium bleibt der Zusammenhang mit der Lithiumbehandlung unklar (173, 221). Die klinische Relevanz einer gelegentlich beobachteten Abnahme der Säureausscheidung unter Lithium ist unbekannt (18, 221).

Für den Mechanismus der Lithium-induzierten Nierenfunktions-Veränderungen (Polyurie, verminderte Konzentrationsleistung) ist wahrscheinlich entscheidend, daß Lithium die Wirkung von ADH auf die Wasserrückresorption hemmt (89, 123, 177, 272). Hierfür ist, zumindest teilweise, die Hemmung der ADH-sensitiven Adenylatzyklase durch Lithium (69) verantwortlich (vgl. Kap: 3.5.1). Lithiumionen hemmen aber auch Schritte, die der cyclo-AMP-Bildung nachfolgen, z.B. cyclo-AMP-abhängige Proteinkinasen des menschlichen Nierenmarks und, entsprechend tierexperimentellen Befunden, möglicherweise auch ADH-unabhängige Prozesse bei der Wasserrückresorption im proximalen Tubulus (68, 220).

Erhöhte Plasmaspiegel von ADH (19, 221), die bei Patienten mit verminderter Konzentrationsleistung gefunden worden sind, können als Kompensationsmechanismus interpretiert werden und zeigen an, daß es sich bei der Lithium-induzierten Polyurie um ein nephrogenes Diabetes insipidus-Syndrom handelt. Die Polyurie spricht nicht oder nur minimal auf ADH, gelegentlich jedoch auf DDAVP an. Vereinzelt wird auch die Entwicklung eines zentralen Diabetes insipidus unter Lithium beobachtet (19, 244).

Bei der Behandlung der Lithium-induzierten Polyurie sind - ähnlich wie bei anderen Formen des renalen Diabetes insipidus - Thiazid-haltige Diuretika prompt und sehr stark wirksam. Der Mechanismus dieser paradoxen antidiuretischen Wirkung von Diuretika ist nicht genau geklärt (88). Auch durch eine Reduktion der Lithiumdosis kann die Polyurie gebessert werden (88, 244, 246).

Lithiumionen haben, vor allem in toxischen Konzentrationen, einen natriuretischen Effekt. Hierfür ist teilweise eine Lithium-induzierte Verminderung der Ansprechbarkeit von distalen Nierentubuli gegenüber Aldosteron verantwortlich (58). Es wird diskutiert, daß eine verminderte Natrium-Rückresorption im distalen Tubulus zu einer gesteigerten Natrium-Reabsorption im proximalen Tubulus führt. Gemeinsam mit Natrium wird nun auch vermehrt Wasser und Lithium reabsorbiert (273). Es kommt auf diese Weise zu einer verminderten Lithiumausscheidung (verminderte Lithiumclearance) und zu einem Anstieg des Lithium-Serumspiegels und als Folge davon zu noch stärkerer Natriurese. Ausreichende Natriumzufuhr (keine natriumarme Diät!) ist während einer Lithiumtherapie zur Vermeidung dieses circulus vitiosus dringend notwendig. Der beschriebene Ablauf ist häufig ein entscheidender pathophysiologischer Mechanismus bei der Entwicklung und beim Verlauf einer Lithiumintoxikation (244, 273).

Natriuretische Diuretika, die im distalen Tubulus die Natrium-Rückresorption hemmen, z.B. Thiazide, führen vermutlich durch den gleichen Mechanismus zu einem Anstieg des Lithium-Serumspiegels. Natriuretika dagegen, die am proximalen Tubulus die Natrium-Reabsorption verhindern, z.B. Acetazolamid, hemmen dort auch die Lithium-Rückresorption, steigern dadurch die Lithiumausscheidung und führen zu einem Abfall des Lithium-Serumspiegels. Für die Entstehung des Einflusses

von Indomethazin (Verminderung der Lithium-clearance) und von Aminophyllin (Erhöhung der Lithium-clearance) auf die Lithium-clearance wird ebenfalls deren Wirkung auf die Natrium-Rückresorption im distalen bzw. proximalen Tubulus diskutiert (273).

4.4.2 Morphologische Veränderungen

Morphologische Veränderungen des Nierenmarks (78, 121, 129, 149, 219, 221), die bei 10 bis 20% von Patienten unter einer Lithiumtherapie - am häufigsten bei Patienten mit einer Behandlung über 5 Jahre - nachweisbar sind, zeigen sich histologisch als interstitielle Fibrose, Nephronatrophien und vermehrtes Auftreten von sklerotischen Glomerula. Diese unspezifischen Veränderungen, die irreversibel sind und für eine chronische Nephropathie sprechen, sollen bei manisch-depressiven Patienten, die nicht mit Lithium behandelt wurden, mit gleicher Häufigkeit auftreten (161). Andererseits können sie bei Ratten durch chronische Lithiumbehandlung induziert werden (130, 216). Außerdem gibt es Hinweise, daß das Auftreten dieser histologischen Veränderungen mit funktionellen Störungen (verminderte Konzentrationsleistung) verbunden sein kann (293). Neben diesen unspezifischen Veränderungen wurden im Bereich der distalen Tubuli auch angeblich Lithium-spezifische histologische Veränderungen (Vakuolisierung, Cytoplasmaschwellung) beschrieben, die sich bereits in den ersten Tagen der Lithiumbehandlung entwickeln und nach Absetzen von Lithium reversibel sein sollen (161).

Bei Ratten verminderte eine zusätzliche Gabe von Kalium während der Lithiumbehandlung sowohl die Natrium- und Wasserverluste (201, 202) als auch die morphologischen Veränderungen im distalen Teil des Nephrons (203).

4.5 WIRKUNGEN AUF DAS HERZ

Im EKG wird unter einer Lithiumbehandlung eine Abflachung oder gar Umkehr der T-Welle beobachtet. Vereinzelt werden mitgeteilt: Sinuatriale und atrioventrikuläre Blockierungen, Sinusarrhythmien, Sinusbradykardie, ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien sowie in zwei Fällen auch das Auftreten von Myokarditis unter Lithiumtherapie (Übersicht: 3, 162, 173, 189, 275). Der physiologische Mechanismus dieser Veränderungen durch Lithium ist nicht geklärt. Die Gefahren für den herzgesunden Patienten sind als gering einzuschätzen.

4.6 RETICULO-ENDOTHELIALES SYSTEM

Deutlichster Effekt einer Behandlung mit Lithiumsalzen auf die Blutzellen ist eine reversible Leukocytose, die bei den meisten Patienten auftritt (Übersicht: 91, 105, 173, 276). Die Leukocytose beruht im wesentlichen auf einer Neutrophilie auf Grund einer gesteigerten Neutrophilen-Produktion. Die Funktion der Neutrophilen scheint nicht eingeschränkt zu sein (52, 229, 230).

Die Erhöhung der Neutrophilen-Konzentration durch Lithium wird bei der Lithiumbehandlung der Granulocytopenie (229) therapeutisch genutzt. Erfolge werden mitgeteilt bei Patienten mit Felty-Syndrom (114, 229) und bei Karzinom-Patienten unter Chemotherapie (104, 174, 229, 265).

Andererseits wurde darauf hingewiesen, eine Lithiumtherapie könne eine myeloische Leukämie verschlimmern oder - ein spekulativer Hinweis (169, 173) - sogar

auslösen (117, 150, 198, 205). Der Mechanismus der Lithium-induzierten Neutrophilie ist weitgehend ungeklärt. Möglicherweise ist eine lithiumbedingte höhere Ausschüttung von "colony stimulating activity" (CSA) beteiligt (114, 122, 137, 229, 261). CSA ist ein Glykoprotein, das von Monozyten, Makrophagen und aktivierten T-Zellen produziert wird und die Granulopoese in vitro stimuliert (234).

Eine weitere Begleiterscheinung chronischer Behandlung mit Lithiumsalzen ist eine Lymphozytopenie (209). Außerdem wurde von einer Reduzierung der Erythrozyten-Rosettenbildungsfähigkeit der Lymphozyten und von einer Thymus-Involution nach chronischer Lithiumbehandlung berichtet (209). Bisläng sind keine negativen Auswirkungen dieser Lithiumeffekte bekannt. Die Blutgerinnung scheint durch Lithium nicht beeinträchtigt zu werden (147, 173). Da die gesamte Lithiummenge im Blut gering ist, kommen Patienten unter Lithium als Blutspender in Frage (113, 245).

4.7 NERVENSYSTEM

In den ersten Wochen der Lithiumtherapie können Tremor der Hände, Müdigkeit und allgemeine Muskelschwäche auftreten. Diese Störungen klingen meist spontan wieder ab, der Tremor allerdings kann (in ca. 20% der Fälle) über Jahre bestehen bleiben (133, 191). Es handelt sich dabei um einen feinschlägigen Fingertremor, der sich deutlich von dem Parkinson-ähnlichen Tremor während einer neuroleptischen Behandlung unterscheidet. Der Lithium-induzierte Tremor, der sich vorwiegend als Haltetremor zeigt, verstärkt sich bei psychischer Anspannung und kann durch Dosisreduktion oder durch Änderung des Dosierungsschemas gebessert werden. Weiterhin ist ein Therapieversuch mit Beta-Rezeptorenblockern möglich (105, 223, 242). Parkinson-Symptome, wie geringer Rigor, wurden zwar unter Lithium (bei überhöhter Dosis) beobachtet, spielen klinisch aber keine nennenswerte Rolle (223).

Neurotoxische Schädigungen durch Lithium können sich in Koordinationsstörungen mit Ataxie und Dysarthrie, muskulären Zuckungen, grobschlägigem Tremor der Hände, Verwirrtheit und Desorientiertheit sowie in cerebralen Anfällen äußern. Inwieweit die Gefahr eines "organischen Hirnsyndroms" bei therapeutischen Lithiumkonzentrationen eine klinische Bedeutung hat, wird derzeit diskutiert. Ob eine gleichzeitige Gabe von Neuroleptika und Lithium das Risiko neurotoxischer Schäden erhöht, ist umstritten (99, 105, 223, 283).

Das EEG während einer Lithiumbehandlung kann durch allgemeine Verlangsamung und durch Erhöhung der Amplituden (als Folge einer Verminderung von Alpha-Aktivität und Erhöhung von Theta- und Deltawellen) gekennzeichnet sein und, vorwiegend bei einer Intoxikation, auch fokale oder paroxysmale Veränderungen aufweisen (99, 124, 260, 283). Im EMG wurde eine geringe, kli-

nisch nicht bedeutsame Verminderung der maximalen Nervenleitgeschwindigkeit berichtet (100).

4.8 PSYCHE

Die Wirkungen von Lithium auf psychologische Parameter sind bei Mensch und Tier gering (158, 192, 257). Gesunde Versuchspersonen wiesen nach kurzzeitiger Lithiumgabe (2-4 Wochen) teilweise leichte Verschlechterungen der Gestimmtheit, der Aktivität und möglicherweise auch der cognitiven Gedächtnisleistung auf (158, 192). In einer kontrollierten Absetzstudie (mit einer fünfwöchigen Placebo-Periode) wurden bei Patienten unter Lithium-Dauertherapie ebenfalls nur minimale Veränderungen festgestellt. Es zeigten sich unter Lithium geringe Verminderung der emotionalen Reagibilität auf Außenreize und diskrete Leistungsver schlechterung (um durchschnittlich nur 5%) bei komplexen visomotorischen Aufgaben (110). Diese Befunde stimmen mit Äußerungen von Patienten unter Lithium überein, die gelegentlich über eine leichte Einschränkung der Intensität ihrer Erlebnis- und ihrer affektiven Schwingungsfähigkeit und über leichte Gedächtnisstörungen berichten (245). Die Fahrtauglichkeit wird durch Lithium nicht beeinträchtigt (20). Eine Aggressions-hemmende Wirkung von Lithium ist beschrieben worden (251).

Die vor allem von künstlerisch Tätigen manchmal geklagte Minderung ihrer Kreativität unter Lithium entsteht, zumindest teilweise, durch den "Verlust" der hypomanen Phasen, die mit besonders hoher Produktivität verbunden sind (243). Trotz erfolgreicher Lithiumbehandlung der endogenen Psychose können neurotisch wirkende Symptome, z.B. soziale Ängste, bestehen

bleiben. Rückfallfreiheit unter Lithium verbessert zwar die familiäre Integration; es können aber Partnerprobleme entstehen, wenn die Patienten nach mehrjähriger psychischer Stabilität die gewohnte "Krankenrolle" ablegen (245). Eine psychologische Zusatzbehandlung kann hilfreich sein (112, 152).

Verhaltensstudien an Versuchstieren zeigen einige Effekte von Lithiumbehandlung auf Aktivität und exploratives Verhalten, Sozialverhalten sowie Lernen und Gedächtnis (151, 257). Die Aussagekraft solcher Experimente ist allerdings umstritten (151, 258).

4.9 HAUT

Unter den dermatologischen Störungen während einer Lithiumtherapie ist das Auftreten von Akne oder von akneiformen Eruptionen am häufigsten. Eine bereits bestehende Psoriasis kann unter Lithium exazerbieren (256), weshalb Psoriasis eine relative Kontraindikation für Lithium darstellt. Auch das Neuauftreten einer Psoriasis nach Beginn einer Lithiumtherapie wurde beschrieben. Ein möglicher Zusammenhang dieser Lithiumwirkung mit einer Hemmung der Adenylatzyklase in Epidermiszellen wird derzeit diskutiert (Übersicht: 240). Von Haarausfall unter Lithium wurde vereinzelt berichtet. Außerdem wurden makulopapulöse Hautausschläge und hyperkeratotische Papeln als Folge einer Lithiumtherapie beschrieben (Übersicht: 14, 63, 240).

4.10 BIOLOGISCHE RHYTHMEN UND SCHLAF

Viele biologische Prozesse zeigen eine circadiane Rhythmik, die durch äußere (externe) Zeitgeber auf genau 24 Stunden synchronisiert wird. Seit einiger Zeit ist man auf eine mögliche Störung der circadianen Periodik bei affektiven Psychosen aufmerksam geworden (116, 165, 281, 298, 304, 306).

Lithium bewirkt bei Pflanzen und Nagern eine Verlängerung der circadianen Rhythmik (84, 85, 134, 159, 178, 308). Bei Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen fanden sich Hinweise, daß eine Lithiumbehandlung (bei Fehlen eines externen Zeitgebers) den Schlaf-Wach-Rhythmus und die circadiane Rhythmik der Körpertemperatur verlängern (153, 154) bzw. (in Anwesenheit eines externen Zeitgebers) den Schlaf-Wach-Rhythmus geringfügig verzögern kann (166).

In polygraphischen Schlafuntersuchungen zeigte sich unter einer Lithiumbehandlung eine Erhöhung des Delta-Wellen-Schlafs ("Tiefschlaf"), eine Verminderung des REM-Schlafes sowie eine Verlängerung der Latenzzeit bis zum Auftreten der ersten REM-Phase (167, 283). Als weitere chronobiologische Effekte von Lithium wurden verlängernde, verzögernde oder dämpfende Wirkungen auf die Tagesrhythmik von Rezeptoren und des Stoffwechsels berichtet (159, 179).

Entsprechend einer chronobiologischen Hypothese der affektiven Psychosen (303, 304) liegt diesen Erkrankungen eine Störung im circadianen System zugrunde. Nach der Desynchronisations-Hypothese wird eine unterschiedliche Phasenlänge circadian ablaufender Parameter angenommen, nach der "phase advance"-Hypothese, eine Phasenverschiebung (vorzeitiges Auftreten). Der Wirkmechanismus von Lithium besteht nach

diesen Hypothesen in einer Verlängerung, einer Synchronisation oder einer zeitlichen Verschiebung (Verzögerung) der circadianen Rhythmik.

Die hemmende Wirkung von Lithium auf die Aktivität der N-Acetyltransferase (311) sowie auf die Produktion von cyclo-AMP und cyclo-GMP in der Zirbel-drüse (313) könnte hierbei von Bedeutung sein, da die Zirbeldrüse in Abhängigkeit vom Nucleus supra-chiasmaticus im Hypothalamus bei der Regulation circadianer Periodik eine wesentliche Rolle spielt (Übersicht: 12, 233).

4.11 ELEKTROPHYSIOLOGIE

Durch elektrophysiologische Untersuchungen können die elektrische Aktivität erregbarer Zellen und die Ionenströme über die Membran dieser Zellen untersucht werden, außerdem kann die Wirkung von Substanzen geprüft werden, die hemmend oder stimulierend auf diese Prozesse wirken. Elektrophysiologische Studien zur Wirkung von Lithium im therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich liegen bisher nur sehr wenige vor. Kein zusammenhängendes Bild über die elektrophysiologischen Effekte von Lithium ergibt sich aus den bisher erhobenen Befunden, z.B. Dämpfung der Spontanaktivität und Verstärkung der dämpfenden Wirkung von Noradrenalin auf die Spontanaktivität bei chronischer Lithiumgabe sowie Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration von Neuronen, die in lithiumhaltiger Lösung umspült werden.

Bei chronisch mit Lithium behandelten Ratten ist die Spontanaktivität der Purkinjezellen im Kleinhirn vermindert. Die hemmende Wirkung von iontophoretisch (d.h. mit Hilfe eines Stromimpulses durch Mikroelektroden) appliziertem Noradrenalin auf die Spontanaktivität setzt schon bei geringerer Stromstärke ein als bei Kontrolltieren, die nicht mit Lithium behandelt wurden (254). Während chronische Lithiumgabe (Lithium im Trinkwasser) somit die Noradrenalin-Wirkung auf Purkinjezellen verstärkt, wird bei akuter (iontophoretischer) Lithiumapplikation die Noradrenalin-Wirkung auf Purkinjezellen (255) und auf Pyramidenzellen des Hippokampus (249) gehemmt. Dies ist ein Beispiel für die häufig zu beobachtende entgegengesetzte Wirkung von akuter und chronischer Lithiumapplikation.

Untersuchungen des Adenylatzyklasesystems (vgl. Kap. 3.51) und der Sensitivität der β -adrenergen Rezeptoren der Purkinjezellen (vgl. Kap. 3.4) erbrachten keine Ergebnisse, die die erhöhte Noradrenalinempfindlichkeit der Purkinjezellen nach chronischer Lithiumbehandlung erklären könnten (248).

Möglicherweise sind derartige lithiuminduzierte Veränderungen der Zellerregbarkeit durch sehr unspezifische, nicht auf ein Neurotransmitter-System beschränkte Wirkungen von Lithiumionen auf das Ionenmilieu an der Zellmembran bedingt.

So sprechen einige Untersuchungen (Übersicht: 285) für eine lithiumabhängige Erhöhung der extrazellulären Kaliumaktivität bzw. für eine Erniedrigung der intrazellulären Kaliumaktivität.

An Schneckenneuronen, die kalziumabhängige Membraneigenschaften haben, wird nach Zugabe von Lithium (im therapeutischen Konzentrationsbereich) ins extrazelluläre Medium eine erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration beobachtet. Gleichzeitig sinkt die intrazelluläre Natriumkonzentration (Übersicht: 4).

Dieser Befund belegt experimentell eine Interaktion von Lithium- und Kalziumionen. Diese Wechselwirkung ist von besonderer Bedeutung, da Kalzium eine Schlüsselfunktion bei der Regulation der Neurosekretion und vieler anderer biologischer Prozesse einnimmt.

Inwieweit diese lithiuminduzierten Veränderungen des extra- und intrazellulären Ionenmilieus durch Effekte von Lithiumionen auf verschiedene Membrantransportprozesse (vgl. Kap. 3.2) erklärbar sind, wird gegenwärtig diskutiert (Übersichten: 4, 225).

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 BIOCHEMIE UND ZELLPHYSIOLOGIE VON LITHIUMIONEN

1. Der biologisch wirksame Bestandteil von Lithiumsalzen ist das Lithiumion (Li^+).

Es kommt im Körper normalerweise nur in geringen Spuren vor. Das Lithiumion ähnelt chemisch sowohl den einwertigen Alkali-Metallionen Natrium (Na^+) und Kalium (K^+) wie auch den zweiwertigen Erdalkali-Metallionen Kalzium (Ca^{++}) und Magnesium (Mg^{++}). Seine biologische Wirksamkeit beruht wahrscheinlich auf einer Konkurrenz mit einem oder mehreren dieser biologisch wichtigen Ionen an ihren Bindungsstellen. Damit könnte die Fülle der verschiedenen biochemischen Effekte von Lithiumionen erklärt werden. Insbesondere wird derzeit die mögliche Konkurrenz von Lithium mit Kalzium-Ionen intensiv diskutiert.

2. Erythrozyten sind wertvolle Modellsysteme zum Studium des Transportes von Lithiumionen über die Zellmembran sowie des Einflusses von Lithiumionen auf verschiedene Transportsysteme.

Längerfristige Behandlung mit Lithiumsalzen führt zu einer Anreicherung von Lithiumionen in den Erythrozyten durch Hemmung eines $\text{Na}^+ \text{-} \text{Li}^+$ Gegentransportsystems sowie zu einer Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Cholin und eventuell Glyzin. Es gibt Hinweise darauf, daß solche Effekte auch im Gehirn stattfinden und so cholinerge und glyzinerge Prozesse beeinflussen könnten.

3. Lithiumionen beeinflussen in vivo und in vitro Membrantransport, Synthese und Metabolismus von Neurohormonen bzw. -transmittern sowie deren biologischen Vorstufen.

Je nach Versuchsbedingungen wurden sehr unterschiedliche, teilweise widersprüchliche Befunde erhoben. Wirkungen von Lithium auf das serotonerge System im Gehirn gewinnen derzeit wieder verstärktes Interesse.

4. Die Behandlung mit Lithiumsalzen modifiziert möglicherweise die Sensitivität bzw. die Anzahl funktioneller Rezeptoren für Hormone und Neurotransmitter auf der Zelloberfläche.

Längerfristige Gabe von Lithiumsalzen verhindert bei Versuchstieren in einigen, aber nicht in allen Untersuchungen die (durch Rezeptorblocker auslösbare) Entwicklung von Supersensitivität gewisser Rezeptoren (Dopamin, Acetylcholin). Auch die Sensitivität von Opiat-, Benzodiazepin-, GABA- sowie von alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren soll durch Lithiumionen modifiziert werden.

5. Das von einem Hormon an Rezeptoren an der Zelloberfläche übermittelte Signal wird durch sogenannte "second messenger" (z.B. cyclo-AMP oder Inositol-triphosphat) ins Zellinnere weitergegeben. Lithiumionen können diesen Signaltransfer beeinflussen, z.B. durch Hemmung des cyclo-AMP-synthetisierenden Enzyms Adenylatzyklase oder durch Hemmung einer spezifischen Phosphatase des Phosphatidyl-Inositol-Stoffwechsels.
6. Die verschiedenen Effekte von Lithiumionen auf Transportmechanismen, Synthese und Metabolismus von Neurotransmittern, Rezeptorensensitivität sowie "second messenger"-Systeme lassen bislang eine eindeutige Aussage über die biochemischen Ursachen der therapeutischen und prophylaktischen Wirkung von Lithiumsalzen nicht zu.

5.2 PHYSIOLOGIE VON LITHIUMIONEN

1. Behandlung mit Lithiumsalzen führt zur Entwicklung eines milden Hyperparathyreoidismus sowie zu einer Hemmung der Mineralisation des Knochens. Eventuelle Wirkungen auf die Konzentration von Kalzium und Magnesium im Plasma sind umstritten. Die klinische Bedeutung dieser Effekte ist gering.
2. Die unter Lithiumtherapie häufig beobachtete Gewichtszunahme ist möglicherweise durch Wirkungen von Lithiumionen auf den Kohlehydrathaushalt mitbedingt. Mögliche Effekte von Lithiumionen auf die Glucosetoleranz sind umstritten.
3. Behandlung mit Lithiumsalzen kann über eine Hemmung der Hormonsekretion der Schilddrüse zur Entwicklung eines reversiblen Hypothyreoidismus sowie zur Strumabildung führen. Ein möglicher Mechanismus hierfür ist eine lithiuminduzierte Hemmung der TSH-abhängigen Adenylatzyklase in der Schilddrüse.
4. Behandlung mit Lithiumsalzen kann eine Verminderung der renalen Konzentrationsleistung bewirken und damit Polyurie und Polydipsie hervorrufen. Hierfür ist, zumindest teilweise, vermutlich eine Hemmung der ADH-sensitiven Adenylatzyklase in den Tubuli durch Lithiumionen verantwortlich. Wegen des natriuretischen Effektes von Lithiumionen muß während einer Lithiumtherapie auf ausreichende Natriumzufuhr geachtet werden. Ob die gelegentlich beobachteten morphologischen Veränderungen des Nierenmarkes unter Lithiumtherapie ein mögliches, klinisch bedeutsames Gefährdungspotential darstellen, ist gegenwärtig noch unklar.
5. Die Auswirkungen einer Lithiumtherapie auf die cardiale Funktion sind derzeit klinisch kaum von Bedeutung.

6. Die durch Behandlung von Lithiumsalzen ausgelöste gesteigerte Neutrophilenproduktion ist klinisch ungefährlich und reversibel. Sie wird neuerdings therapeutisch zur Behandlung der Granulozytopenie genutzt.
7. Wesentlichste neurologische Nebenwirkung einer Lithiumtherapie ist ein feinschlägiger Fingertremor. Lithiumintoxikationen können neurotoxische Schädigungen mit muskulären Zuckungen, Ataxie, Dysarthrie, Verwirrtheit und cerebralen Anfällen verursachen.
8. Die Wirkung von Lithiumionen auf psychologische Parameter sind bei Mensch und Tier gering.
9. Als dermatologische Nebenwirkungen einer Lithiumtherapie können sich, neben selteneren Exanthenen, akneiforme Eruptionen sowie eine Exacerbation einer Psoriasis zeigen.
10. Eine Behandlung mit Lithiumsalzen soll bei Mensch und Tier verschiedene circadiane Rhythmen verlängern sowie die Schlafphasen beeinflussen.
11. Elektrophysiologische Untersuchungen geben Hinweise auf lithiuminduzierte Veränderungen der extra- und intrazellulären Ionenkonzentrationen, insbesondere von Kalium- und Kalziumionen. Dies korreliert mit Veränderungen der Zellerregbarkeit und der Impulsfortleitung.

LITERATUR

1. Ahluwalia, P., Singhal, R.L.: Monoamine Uptake into Synaptosomes from various regions of rat brain following Lithium administration and Withdrawal
Neuropharmacology 20, 483-487 (1981)
2. Albrecht, J.: Effekte von Lithium auf die Schilddrüse.
Inn.Med. 7, 69-75 (1980)
3. Albrecht, J., Müller-Oerlinghausen, B.: Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Lithium
Dtsch.Med.Wschr. 105, 651-655 (1980)
4. Aldenhoff, J.B., Lux, H.D.:
Lithium- und Kalzium-abhängige Zellfunktionen.
Der Beitrag eines membranphysiologischen Untersuchungsansatzes zur Erklärung therapeutischer Lithium Wirkungen
Fortschr. Neurol.Psychiat. 52, 152-163 (1984)
5. Allikmets, L.H., Stanley, M., Gershon, S.:
The effect of lithium on chronic haloperidol enhanced apomorphin aggression in rats
Life Sci. 25, 165-170
6. Ananth, J., Yassa, R.:
Magnesium in mental illness
Comprehensive Psychiatry, Vol 20, No. 5, 475-482 (1979)
7. Anderson, J.H., Blackard, W.G.:
Effect of lithium on pancreatic islet insulin release
Endocrinology 102, 291-295
8. Andreoli, V.M., Villani, F., Brambilla, G.:
Increased calcium and magnesium excretion induced by lithium carbonate
Psychopharmacologia 25, 77-85

9. Angrist, B., Gershon, S.:
Variable attenuation of amphetamine effects by lithium
Amer. J. Psychiat. 136, 806-810 (1979)
10. Aronoff, M.S., Evens, R.G., Durell, J.:
Effect of lithium salts on electrolyte metabolism
J. Psychiat. Res. 6, 139-159 (1971)
11. Arora, R.C., Fessler, R.G., Melitzer, H.V.
Effects of lithium carbonate on serotonin uptake in rat
blood platelets
Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiat. 7, 39-45
(1983)
12. Axelrod, J.:
The Pineal Gland: A neurochemical transducer. Chemical
signals from nerves regulate synthesis of melatonin
and convey information about internal clocks
Science 184, 1341-1348 (1974)
13. Bastrup, P.C., Christiansen, C., Tranbol, I.:
Calcium metabolism in lithium-treated patients
Relation to uni-bipolar dichotomy
Acta psychiat. scand. 57, 124-128 (1978)
14. Bakris, G.L., Smith, D.W., Tiwari, S.:
Dermatological manifestations of lithium:
A review
Int.J.Psychiat.Med. 10, 327 (1981)
15. Banay-Schwartz, M., Wajda, I.J., Manigault, I., DeGuzman, T.,
Lajtha, A.:
LITHIUM: Effect on (³H) spiperone binding, ionic con-
tent, and amino acid levels in the brain of rats
Neurochem. Res. 7, 179-189 (1982)

16. Baran, T.D., Schwartz, M.P., Bergfeld, M.A., Teitelbaum, S.L., Slatopolsky, E., Arioli, L.V.:
Lithium inhibition of bone mineralization and osteoid formation
J. Clin. Invest. 61, 1691-1696 (1978)
17. Barrett, A.J., Hugh-Jones, K., Newton, K., Watson, J.G.:
Lithium therapy in aplastic anemia
Lancet 1, 202 (1977)
18. Batlle, D., Gaviria, M., Grupp, M., Arruda, J.A., Wynn, J., Kurtzman, N.A.:
Distal nephron function in patients receiving chronic lithium therapy
Kidney Int. 21, 477-485 (1982)
19. Baylis, P.H., Heath, D.A.:
Water disturbances in patients treated with oral lithium carbonate
Ann.Intern.Med. 88, 607-609 (1978)
20. Bech, P., Thomsen, J., Rafaelsen, O.J.:
Long term lithium treatment: effect on simulated driving and other psychological tests
Eur. J. Clin. Pharmacol. 10, 331-335 (1976)
21. Bellwinkel, S., Schäfer, A., Minne, H., Ziegler, R.:
The effect of chronic lithium application on the mineral content of rat bone and soft tissues
Int. Pharmacopsychiat 10, 9-16 (1975)
22. Belmaker, R.H.:
Receptors, adenylate cyclase, depression and lithium
Biol. Psychiatry 16, 333-350 (1981)
23. Belmaker, R.H., Zohar, J., Levy, A.:
Unidirectionality of lithium stabilization of adrenergic and cholinergic receptors. In: Basic mechanisms in the action of lithium (Emrich, H.M., Aldenhoff, J.B., Lux, H.D., eds.), pp. 146-153. Experta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton (1982)

24. Belmaker, R.H., Lerer, B., Klein, E., Newman, M.,
Dick, E.:
Clinical implications of research on the mechanism of
action of lithium
Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 7, 287-
296 (1983)
25. Berens, S.C., Bernstein, R.S., Robbins, J., Wolff, J.:
Antithyroid effects of lithium
J. Clin. Invest. 49, 1357-1367 (1970)
26. Berens, S.C., Wolff, J., Murphy, D.L.:
Lithium concentration by the thyroid
Endocrinology 87, 1085-1087 (1970)
27. Berl, S., Clarke, D.D.:
Lithium and amino acid metabolism. In: Lithium Research
and Therapy (Johnson, F.N., ed.),
pp. 425-441 Academic Press London (1975)
28. Berrettini, W.H., Nurnberger, J.I. Jr., Hare, T.A.,
Simmons-Ailing, S., Gershon, E.S., Post, R.M.:
Reduced plasma and CSF gamma-aminobutyric acid in affec-
tive illness: Effect of lithium carbonate
Biol. Psychiat. 18, 185-194 (1983)
29. Berridge, M.J.:
Inositol triphosphate and diacylglycerol messengers
Biochem.J. 220, 345-360 (1984)
30. Birch, N.J.:
Lithium accumulation in bone after oral administration
in rat and in man
Clin. Sci. mol. Med. 46, 405-413 (1974)

31. Birch, N.J.:
Possible mechanism for biological action of lithium
Nature 264, 681 (1976)
32. Birch, N.J.:
Bone side-effects of lithium. In: *Handbook of Lithium Therapy* (Johnson, F.N., ed.),
pp. 365-371, Lancaster/Engl. (1980) MTP Press Ltd.
33. Birch, N.J., Jenner, F.A.:
The distribution of lithium and its effects on the distribution and excretion of other ions in the rat
Br.J.Pharmacol. 47, 586-594 (1973)
34. Birch, N.J., Kajda, P.K.:
Lithium inhibition of phosphofructokinase
J. Inorg. Biochem. 14, 275-278 (1981)
35. Birch, N.J., Greenfield, A.A., Hullin, R.:
Lithium therapy and alkaline earth metal metabolism.
A biochemical screening study
Physiol. Med. 7, 613-618 (1977)
36. Bloom, F.E., Baetge, G., Deyo, S., Ettenberg, A., Koda, L.:
Chemical and physiological aspects of the actions of lithium and antidepressant drugs
Neuropharmacology, 22, 359-365 (1983)
37. Blum, S.F.: Lithium therapy of aplastic anemia
New Engl. J. Med. 300, 677 (1979)
38. Boehm, T.M., Burman, K.D., Barnes, S., Wartofsky, L.:
Lithium and iodine combination therapy for thyrotoxicosis
Acta Endocrinol. (Copenh.) 94, 174-183 (1981)

39. Brewerton, T.D., Reus, V.I.:
Lithium carbonate and L-tryptophan in the treatment of
bipolar and schizoaffective disorders
Am.J. Psychiat. 140, 757-760 (1983)
40. Brown, E.M.,:
Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release
in dispersed bovine parathyroid cells
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 52, 1046-1048 (1981)
41. Brownlie, B.E.W., Chambers, S.T., Sadler, W.A.,
Donald, R.A.:
Lithium associated thyroid disease - A report of 14
cases of hypothyroidism and 4 cases of thyrotoxicosis
Aust.N.Z.J.Med. 6, 223-229 (1976)
42. Bunney Jr. W.E., Murphy, D.L.:
The neurobiology of lithium
Neurosciences Res. Prog. Bull. 14, pp. 111-206 (1976)
43. Bunney Jr. W.E., Garland, B.L.:
Possible receptor effects of chronic lithium administra-
tion
Neuropharmacology 22, 367-372 (1983)
44. Bunney Jr. W.E., Post, R.M., Amdisen, A.E., Kopanda, R.T.:
A neuronal receptor sensitivity mechanism in affective
illness (a review of evidence)
Commun. Psychopharmacol. 1, 393-405 (1977)
45. Cameron, O.G., Smith, C.B.:
Comparison of acute and chronic lithium treatment on
³H-norepinephrine uptake by rat brain slices
Psychopharmacology 67, 81-85 (1980)

46. Canessa, M., Adragna, N., Solomon, H.S., Conolly, T.M., Tosteson, D.C.:
Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension
N. Engl. J. Med. 302, 772-776 (1980)
47. Carman, J.S., Wyatt, R.J.:
Calcium: Bivalent cation in the bivalent psychosis
Biol. Psychiat. 14, 295-336 (1979)
48. Christiansen, C., Baastrup, P.C., Transbøl, I.:
Osteopenia and dysregulation of divalent cations in lithium-treated patients
Neuropsychobiology 1, 344-354 (1975)
49. Christiansen, C., Baastrup, P.C., Transbøl, I.:
Lithium, hypercalcaemia, hypermagnesaemia, and hyperparathyroidism
The Lancet II, 969 (1976)
50. Christiansen, C., Baastrup, P.C., Lindgreen, P., Transbøl, I.:
Endocrine effects of lithium: II. 'Primary' hyperparathyroidism
Acta Endocrinologica 88, 528-534 (1978)
51. Christiansen, C., Baastrup, P.C., Transbøl, I.:
Development of 'primary' hyperparathyroidism during lithium therapy: Longitudinal study
Neuropsychobiology 6, 280-283 (1980)
52. Cohen, M.S., Zakhireh, B., Metcalf, J.A., Root, R.K.:
Granulocyte function during lithium therapy
Blood 53, 913-915 (1979)
53. Colburn, R.W., Goodwin, F.K., Bunney Jr. W.E., Davis, J.M.:
Effect of lithium on the uptake of noradrenaline by synaptosomes
Nature 215, 1395-1397 (1967)

54. Cooper, T.B., Gershon, S., Kline, N.S., Schou, M. (ed.):
Lithium: Controversies and unresolved
issues. Excerpta Medica, Amsterdam (1979)
55. Conford, E.M., Braun, L.D., Oldendorf, W.H.:
Carrier mediated blood-brain barrier transport of
choline and certain choline analogs
J. Neurochem. 30, 299-308 (1978)
56. Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, T., Schou, M.:
The effect of lithium on cerebral monoamine neurons
Psychopharmacologia 11, 345-353 (1967)
57. Corrodi, H., Fuxe, K., Schou, M.:
The effect of prolonged lithium administration on
cerebral monoamine neurons in the rat
Life Sciences 8, 653-651 (1969)
58. Cox, M., Singer, I.:
Lithium-induced Natriuresis. In: Lithium: Controversies
and unresolved issues (Cooper, T.B., Gershon, S.,
Kline, N.S., Schou, M. eds.)
pp. 646-654 (1979) Amsterdam: Excerpta Medica
59. Creese, I., Sibley, D.R.:
Receptor adaptations to centrally acting drugs
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 21, 357-391 (1981)
60. Cubitt, T.:
Lithium and thyrotoxicosis
Lancet 1, 1242-1248 (1976)
61. Davis, B.M., Pfefferbaum, A., Krutzik, S., Davis, K.L.:
Lithium's effect on parathyroid hormone
Am. J. Psychiat. 138, 489-492 (1981)

62. Davis, K.L., Berger, P.A., Hollister, L.E., Barchas, J.D.:
Cholinergic involvement in mental Disorders
Life Sciences 22, 1865-1872 (1978)
63. Deandrea, D., Walker, N., Mehlmauer, M., White, K:
Dermatological reactions to lithium: a critical review
of the literature
J.Clin.Psychopharmaco, 2, 199-204 (1982)
64. Decina, P., Oliver, J.A., Sciacca, R.R., Colt, E.,
Fieve, R.R.:
Effect of lithium therapy on glomerular filtration rate
Am.J.Psychiat. 140, 1065-1067 (1983)
65. Deutsch, S.I., Stanley, M., Peselow, E.D., Banay-Schwartz, M.:
Glycine: A possible role in lithiums action and affective
illness
Neuropsychobiology 9, 215-218 (1983)
66. Donker, A.J.M., Prins, E., Meijer, S., Slinter, W.J.,
van Berkestijn, J.W., Dols, L.C.W.:
A renal function study in 30 patients on long-term
lithium therapy
Clin. Nephrol. 12, 254-262 (1979)
67. Dorus, E., Pandey, G.N., Shaughnessy, R., Gaviria, M.,
Val, E., Ericksen, S., Davis, J.M.:
Lithium transport across red cell membrane: A cell
membrane abnormality in manic-depressive illness
Science 205, 932-934 (1979)
68. Dousa, T.P.: Interaction of lithium with vasopressin-
sensitive cyclic AMP system of human renal medulla
Endocrinology 95, 1359-1366 (1974)

69. Dousa, T., Hechter, O.:
The Effect of NaCl and LiCl on Vasopressin-Sensitive
adenyl cyclase
Life Sci. 9, 765-770 (1970)
70. Downes, C.P.:
Inositol phospholipids and neurotransmitter-receptor
signalling mechanisms
Trends Neur. Sci. 6, 313-316 (1983)
71. Dubovsky, S.L., Franks, R.D.:
Intracellular calcium ions in affective disorders: a
review and an hypothesis
Biol. Psychiat. 18, 781-797 (1983)
72. Duhm, J., Becker, B.F.:
Studies on the lithium transport across the red cell
Membrane. II. Characterization of ouabain-sensitive
and ouabain-insensitive Li^+ Transport. Effects of
bicarbonate and dipyrindamole
Pflügers Arch. 367, 211-219 (1977)
73. Duhm, J., Becker, B.F., Greil, W.:
 Na^+ dependent Li^+ countertransport and the lithium
distribution across the human erythrocyte membrane. An
introduction. In: Biological Psychiatry Today (Obiols, J.,
Ballus, C., Monclus, E.G., Pujol, J., eds.),
pp. 1137-1142 (1979) North-Holland Biomedical Press/Elsevier
74. Dunner, D.L., Meltzer, H.L., Schreiner, H.C., Feigelson,
J.L.
Plasma and erythrocyte magnesium levels in patients with
Primary affective disorder during chronic lithium treat-
ment
Acta Psychiat. Scand. 51, 104-109 (1975)

75. Dupuy, B., Angibean, R., Mendoza, N., Rovais, F.,
Blanques, P.:
Lithium effect on calcitonin secretion in the rat
Biomedicine 33, 207-208 (1980)
76. Ebstein, R., Belmaker, R., Grunhaus, L., Rimon, R.:
Lithium inhibition of adrenaline-stimulated adenylate
cyclase in humans
Nature 259, 411-413 (1976)
77. Ebstein, R.P., Eliashar, S., Belmaker, R.H., Ben-Uriah, Y.,
Yehuda, S.:
Chronic lithium treatment and dopamine-mediated behavior
Biol. Psychiat. 15, 459-467 (1980)
78. Editorial:
Lithium and the kidney: Grounds for cautions optimism
Lancet II, 1056-1057 (1979)
79. Ehrlich, B.E., Diamond, J.M.:
Lithium, membranes, and manic-depressive illness
J. Membrane Biol. 52, 187-200 (1980)
80. Eichner, D., Opitz, K.:
Ober den natürlichen Lithiumgehalt tierischer Gewebe
Histochemistry 42, 295-300 (1974)
81. Emrich, H.M.:
Prophylactic therapies in affective disorders: Mode
of action from a clinical point of view.
In: Basic mechanisms in the action of lithium (Emrich,
H.M., Aldenhoff, J.B., Lux, H.D., eds.)
Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton
pp. 202-214 (1982)
82. Emrich, H.M., v. Zerssen, D., Kissling, W., Möller, H.J.,
Windorfer, A.:
Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis
of affective disorders
Arch. Psychiat. Nervenkr. 229, 1-16 (1980)

83. Emrich, H.M., Aldenhoff, J.B., Lux, H.D. (eds.):
Basic mechanisms in the action of lithium
Excerpta Medica - Amsterdam 1982
84. Engelmann, W.:
A slowing down of circadian rhythms by lithium ions
Z. Naturforsch. 28c, 733-736 (1973)
85. Engelmann, W., Bollig, I., Hartmann, R.:
Wirkung von Lithium-Ionen auf zirkadiane Rhythmen
Arzneim. Forsch. (Drug Research) 26, 1085-1086 (1976)
86. Feinberg, M., Steiner, M., Carroll, B.J.:
Effects of long-term lithium treatment on serum calcium,
magnesium and calcitonin
Psychopharmacol. Bull. 15, 81-84 (1979)
87. Fessler, R.G., Sturgeon, R.D., London, S.F., Meltzer, H.V.:
Effects of lithium on behaviour induced by phencyclidine
and amphetamine in rats
Psychopharmacology (Berlin) 78, 373-376 (1982)
88. Forrest, J.N.:
Lithium-induced polyuria: Cellular mechanisms and response
to diuretics. In: Lithium: Controversies and unresolved
issues (Cooper, T.B., Gershon, S., Kline, N.S., Schou, M.,
eds.)
pp. 632-640 (1979) Amsterdam: Excerpta Medica
89. Forrest Jr. J.N., Cohen, A.D., Torretti, J., Himmelhoch,
J.M., Ebstein, F.H.:
On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus
in man and the rat
J.Clin.Invest. 53, 1115-1123 (1974)

90. Franks, R., Dubovsky, L.S., Lifshits, M., Coen, P., Subryan, V., Walker, S.H.:
Long-term lithium carbonate therapy causes hyperparathyroidism
Arch.Gen.Psychiat. 39, 1074-1077 (1982)
91. Friedenberg, W.R., May, J.J.:
The effect of lithium carbonate on lymphocyte, granulocyte and platelet function
Cancer 45, 91-97 (1980)
92. Friedman, E., Dallib, A., Levine, G.:
The effect of long-term lithium treatment on reserpine-induced supersensitivity in dopaminergic and serotonergic Transmission. Life Sci. 25, 1263-1266 (1979)
93. Frizel, D., Coppen, A., Marks, V.:
Plasma magnesium and calcium in depression
Brit. J. Psychiat. 115, 1357-1359 (1969)
94. Gallagher, D.W., Bunney Jr. W.E.:
Failure of chronic lithium treatment to block tricyclic antidepressant-induced 5-HT supersensitivity
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
Pharmacol. 307, 129-133 (1979)
95. Gallagher, D.W., Pert, A., Bunney Jr. W.E.:
Haloperidol-induced presynaptic dopamine supersensitivity is blocked by chronic lithium
Nature 273, 309-312 (1978)
96. Garver, D.L., Davis, J.M.:
Biogenic amine hypotheses of affective disorders
Life Sci. 24, 383-394 (1979)
97. Gerner, R.H., Post, R.M., Spiegel, A.M., Murphy, D.L.:
Effects of parathyroid hormone and lithium treatment on calcium and mood in depressed patients
Biol. Psychiat. 12, 145-151 (1977)

98. Gershengorn, M.C., Izumi, M., Robbins, J.:
Use of lithium as an adjunct to radioiodine therapy of
thyroid carcinomas
J.Clin.Endo.Metab. 42, 105-111 (1976)
99. Ghadirian, A.M., Lehmann, H.E.:
Neurological side effects of lithium: Organic brain
syndrome, seizures, extrapyramidal side effects and EEG
changes
Compr. Psychiat. 21, 327-335 (1980)
100. Girke, W., Krebs, F.A., Müller-Oerlinghausen, B.:
Effects of lithium on electromyographic recordings
in man. Studies in manic-depressive patients and normal
volunteers
Pharmacopsychiat. 10, 24-36 (1975)
101. Gorkin, R.A., Richelson, E.:
Lithium ion accumulation by cultured glioma cells
Brain Res. 171, 365-368 (1979)
102. Gorkin, R.A., Richelson, E.:
Lithium transport by mouse neuroblastoma cells
Neuropharmacology 20, 791-801 (1981)
103. Gottesfeld, Z., Ebstein, B.S., Samuel, D.:
Effect of lithium on concentration of glutamate and
GABA levels in amygdala and hypothalamus in rat
Nature New Biol. 234, 124-125 (1971)
104. Greco, F.A., Brereton, H.D.:
Effect of lithium carbonate on neutropenia caused by
chemotherapy: A preliminary trial
Oncology, 34, 153-155 (1977)
105. Greil, W.:
Pharmakokinetik und Toxikologie des Lithiums
Biblioth. Psychiat. 161, 69-103 (1981)

106. Greil, W.:
Zu den Mechanismen der Verteilung von Lithium zwischen
Erythrocyten und Plasma
Nervenarzt 53, 461-466 (1982)
107. Greil, W., Eisenried, F.:
Lithium uptake by erythrocytes of lithium treated pa-
tients: Inter-individual differences. In: Lithium in Me-
dical Practice (F.N. Johnson, S. Johnson, eds.)
pp. 415-420 (1978) MTP Press - Lancaster
108. Greil, W., Eisenried, F., Becker, B.F., Duhm, J.:
Interindividual differences in the Na^+ -dependent Li^+ -
countertransport system and in the Li^+ -distribution
ratio across the red cell membrane amongst Li^+ -treated
patients
Psychopharmacology 53, 19-26 (1977)
109. Greil, W., Becker, B.F., Duhm, J.:
On the relevance of the red blood cell/plasma lithium
ratio. In: Lithium-controversies and unresolved issues
(T.B. Cooper, S. Gershon, N.S. Kline, M. Schou, eds.)
pp. 209-217 (1979)
110. Greil, W., Broucek, B., Klein, H.E., Engel-Sittenfeld, P.:
Discontinuation of lithium maintenance therapy: Rever-
sibility of clinical, psychological and neuroendocrino-
logical changes. In: Basic mechanisms in the action of
lithium (H.M. Emrich, J.B. Aldenhoff, H.D. Lux, eds.)
pp. 235-248 (1982) Excerpta Medica
111. Grof, P., MacCrimmon, D.J., Smith, E.K.M., Daigle, L.,
Saxena, B., Varma, R., Grof, E., Keitner, C., Kenny, J.:
Long term lithium treatment and the kidney
Can.J.Psychiatry 25, 535-544 (1980)

112. Grona, R., Greil, W., Jungkunz, G., Engel-Sittenfeld, P.:
Verhaltenstherapie in der Gruppe als psychologische
Zusatzbehandlung bei der Lithiumprophylaxe affektiver
Psychosen
Arzneim. Forsch. 28, 1521-1522 (1978)
113. Gupta, R.K., Montgomery, S.:
Status of lithium patients as blood donors
Lancet 1, 860 (1975)
114. Gupta, R.C., Robinson, W.A., Kurnick, J.E.:
Felty's syndrome-effect of lithium on granulopoiesis
Amer.J.Med. 61, 29-32 (1976)
115. Haag, M., Haag, H., Eisenried, F., Greil, W.:
RBC-choline: Changes by lithium and relation to pro-
phylactic response
Acta Psychiat. Scand. 70, 389-399 (1984)
116. Halbreich, U., Grunhaus, L., Ben-David, M.:
Twenty-four-hour rhythm of prolactin in depressive pa-
tients
Arch.Gen.Psychiatry 36, 1183-1186 (1979)
117. Hammond, W.P., Appelbaum, F.:
Lithium and acute monocytic leukemia
New Engl. J.Med. 302, 808 (1980)
118. Hamprecht, B.:
Structural, electrophysiological, biochemical and pharma-
cological properties of neuroblastoma x glioma hybrid
cells in cell culture
Int.Rev.Cytol. 49, 99-170 (1977)
119. Hanin, I., Mallinger, A.G., Kopp, V., Himmelhoch, J.M.,
Neil, J.F.:
Mechanism of lithium-induced elevation in red blood cells
choline content: An in vitro analysis
Commun. Psychopharmacol 4, 345-355 (1980)

120. Hanin, I., Kopp, V., Spiker, D.G., Neil, J.F., Shaw, D.H., Kupfer, D.J.:
RBC and plasma choline levels in control and depressed individuals: A critical evaluation
Psychiatry Res. 3, 345-355 (1980)

121. Hansen, H.E., Hestbach, J., Sørensen, J.L., Nørgaard, K., Heilskow, J., Amdisen, A.:
Chronic, interstitial nephropathy in patients on long-term lithium treatment
Q.J. Med. (New Ser.) 48, 577-591 (1979)

122. Harker, W.G., Rothstein, G., Clarkson, D., Athens, J.W., Macfarlane, J.L.:
Enhancement of colony-stimulating activity production by lithium
Blood 49, 263-267 (1977)

123. Harris, C.A., Jenner, F.A.:
Some aspects of the inhibition of the action of anti-diuretic hormone by lithium ions in the rat kidney and bladder of the toad *Bufo marinus*
Br.J.Pharmacol. 44, 223-232 (1972)

124. Helmchen, H., Kanowski, S.:
EEG-Veränderungen unter Lithium-Therapie
Nervenarzt 42, 144-148 (1971)

125. Hendler, N.H.:
Lithium pharmacology and physiology. In: Affective disorders: Drug action in animals and man (Iversen, L.L., Iversen, S.D., Snyder, S.H., eds.),
Handbook of psychopharmacology 14, 233-273 (1978)
Plenum Press, New York - London

126. Heninger, G.R., Mueller, P.S.:
Carbohydrate metabolism in mania
Arch.Gen.Psychiat. 23, 310-319 (1970)

127. Hennemann, D., Zimmerberg, J.J.:
Lack of effect of chronic lithium chloride on bone composition and metabolism
Endocrinology 94, 915-916 (1974)
128. Hermoni, M., Lerer, B., Ebstein, R.P., Belmaker, R.H.:
Chronic lithium prevents reserpine-induced supersensitivity of adenylate cyclase
J.Pharm.Pharmacol. 32, 510-511 (1980)
129. Hestbach, J., Hansen, H.E., Amdisen, A., Olesen, S.:
Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium
Kidney Intern. 12, 205-213 (1977)
130. Hestbach, J., Olesen, O.V., Thomsen, K.:
Lithium induced focal interstitial fibrosis in the rat kidney
Acta Path.Microbiol.Scand.Sect. 86, 195-197 (1978)
131. Hetmar, O., Nielsen, M., Braestrup, C.:
Decreased number of benzodiazepine receptors in frontal cortex of rat brain following long-term lithium treatment
J.Neurochem. 41, 217-221 (1983)
132. Hille, B.:
The permeability of the sodium channel to metal cations in myelinated nerve
J.Gen.Physiol. 59, 637-658 (1972)
133. Hofmann, G., Grünberger, J., König, P., Presslich, O., Wolf, R.:
Die mehrjährige Lithiumtherapie affektiver Störungen. Langzeiteffekte und Begleiterscheinungen
Psychiatria Clin. 7, 129-148 (1974)

134. Hofmann, K., Gunderoth-Palmowski, M., Wiedemann, G., Engelmann, W.:
Further evidence for period lengthening effect of Li^+ on circadian rhythms
Z.Naturforsch. 33c, 231-235 (1978)
135. Honchar, M.P., Olney, J.W., Sherman, W.R.:
Systemic cholinergic agents induce seizures and brain damage in lithium-treated rats
Science 220, 323-325 (1983)
136. Hong, J.S., Tilson, H.A., Yoshikawa, K.:
Effects of lithium and haloperidol administration on the rat brain levels of substance P
J. Pharmacol.Exp.Ther. 224, 590-593 (1983)
137. Horak, H., Turner, A.R., Yau, O:
Comparison of colony stimulating activities secreted into mouse lung conditioned medium in the presence and absence of lithium chloride
Exp.Hematol. 10, 123-129 (1982)
138. Horrobin, D.F.:
Lithium as a regulator of prostaglandin synthesis. In: *Lithium: Controversies and unresolved issues* (Cooper, T.B., Gershon, S., Kline, N.S., Schou, M. eds.)
Excerpta Medica Amsterdam 854-880 (1979)
139. Hullin R.P.:
The effects of lithium on electrolyte balance and body fluids. In: *Lithium Research and Therapy* (Johnson, F.N., ed.)
Academic Press Inc. Ltd. London 359-379 (1975)
140. Hullin, R.P., Jerram, T.C., Lee, M.R., Levell, M.J. Tyrer, S.P.:
Renin and aldosterone relationship in manic depressive psychosis.
Brit.J.Psychiat. 131, 575-581 (1977)

141. Hullin, R.P., Coley, V.P., Birch, N.J., Thomas, T.H., Morgan, D.B.:
Renal function after long-term treatment with lithium
Br.Med.J. 1, 1457-1459 (1979)

142. Hunt, G.E., Beilharz, G.R., Storlien, L.H., Kuchel, P.W., Johnson, G.F.:
The effect of lithium on rat erythrocyte choline, glycine and glutathione levels
Biochem.Pharmacol. 32, 2981-2983 (1983)

143. Janka, Z., Szentivanyi, I., Juhasz, A., Rimanoczy, A:
Difference in lithium transport between neurons and glia in primary culture
Neuropharmacology 19, 827-829 (1980)

144. Janowsky, D.S., El-Yousef, M.K., Davis, J.M., Sekerke, H.J.:
A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression
Lancet 2 , 632-635 (1972)

145. Janowsky, D.S., Abrams, A.A., Groom, G.P., Judd, L.L., Cloptin, P.:
Lithium administration antagonizes cholinergic behavioral effects in rodents
Psychopharmacology 63, 147-150 (1979)

146. Janowsky, D.S., Risch, S.C., Gillin, J.C.:
Adrenergic-cholinergic balance and the treatment of affective disorders
Prog.Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 7, 297-307 (1983)

147. Jefferson, J.W., Greist, J.H.:
Primer of lithium therapy, Williams & Wilkins - Baltimore
201-207 (1977)

148. Jenden, D.J., Jope, R.S., Fraser, S.L.:
A mechanism for the accumulation of choline in erythrocytes during treatment with lithium
Comm.Psychopharmacol. 4, 339-344 (1980)
149. Jenner, F.A.:
Lithium and the question of kidney damage
Arch.Gen.Psychiat. 36, 888-890 (1979)
150. Jim, R.T.S.:
Letter to the editor
Blood 53, 1031 (1979)
151. Johnson, F.N.:
Animal behavior studies involving lithium. In: Lithium: Controversies and unresolved issues (Cooper, T.B., Gershon, S., Kline, N.S., Schou, M. eds.)
Excerpta Medica Amsterdam 945-951 (1979)
152. Johnson, F.N.:
Social and psychological supportive measures during lithium therapy
Handbook of lithium therapy (Johnson, F.N., ed.)
MTP, Lancaster 248-254 (1980)
153. Johnsson, A., Engelmann, W.:
Influence of lithium ions on human circadian rhythms
Z. Naturforsch. 35c, 503-507 (1980)
154. Johnsson, A., Pflug, B., Engelmann, W., Klemke, W.:
Effect of lithium carbonate on circadian periodicity in humans
Neuro-Psychopharmakologie 12, 423 (1979)
155. Jope, R.S.:
Effects of lithium treatment in vitro and in vivo on acetylcholine metabolism in rat brain
J. Neurochem 33, 487-495 (1979)

156. Jope, R.S., Jenden, D.J., Ehrlich, B.E., Diamond, J.M.:
Choline accumulates in erythrocytes during lithium therapy
New Engl.J.Med. 299, 833-834 (1978)
157. Jope, R.S., Jenden, D.J., Ehrlich, B.E., Diamond, J.M.,
Gosenfeld, L.F.:
Erythrocyte choline concentrations are elevated in manic
patients
Proc.Natl.Acad.Sci. 77, 6144-6146 (1980)
158. Judd, L.L.:
Effect of lithium on mood, cognition and personality func-
tion in normal subjects
Arch.Gen.Psychiat. 36, 860-865 (1979)
159. Kafka, M.S., Wirz-Justice, A., Naber, D., Marangos, P.J.,
O'Donohue, T.L., Wehr, T.A.:
Effect of lithium in circadian neurotransmitter receptor
rhythms
Neuropsychobiology 8, 41-50 (1982)
160. Katz, R.I., Kopin, I.J.:
Release of norepinephrin-³H and serotonin-³H evoked from
brain slices by electrical-field stimulation - calcium
dependency and the effects of lithium, ouabain and tetro-
dotoxin.
Biochem.Pharmacol. 18, 1935-1939 (1969)
161. Kincaid-Smith, P., Burrows, G.D., Davies, B.M., Holwill, B.,
Walter, M., Walker, R.G.:
Renal-biopsy findings in lithium and prelithium patients
The Lancet 2, 700-701 (1979)
162. Kirchmair, H., Kirchmair, W.:
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Lithium-Therapie
Neuropsychiatr.Clin. 1, 59-65 (1982)

163. Knapp, S.:
Lithium. In: Psychopharmacology, Part 1, Preclinical Psychopharmacology (Grahame-Smith, D.G., Cowen, P.J., eds.).
Excerpta Medica - Amsterdam 71-106 (1983)
164. Knapp, S., Mandell, A.J.:
Effects of lithium chloride on parameters of biosynthetic capacity for 5-hydroxytryptamine in rat brain
J.Pharmacol.Ther. 193, 812-823 (1975)
193, 812-823 (1975)
165. Kripke, D.F., Mullaney, D.J., Atkinson, M., Wolf, S.:
Circadian rhythm disorders in manic-depressives
Biol.Psychiat. 13, 335-351 (1978)
166. Kripke, D.F., Judd, L.L., Hubbard, B., Janowsky, D.S., Huey, L.Y.:
The effect of lithium carbonate on the circadian rhythm of sleep in normal human subjects
Biol.Psychiat. 14, 545-548 (1979)
167. Lanoir, J.:
Lithium and states of alertness. In: Advances in the Biosciences Vol. 21 (Pharmacology of the states of alertness) (Passonaut, P., Oswald, I., eds.)
157-167 (1978) Pergamon Press
168. Lazarus, J.H.
Lithium effects in carbohydrate metabolism. In: Lithium in medical practice (Johnson, F.N., Johnson, S., eds.).
Lancaster - MTP Press Ltd. 135-144 (1978)
169. Leber, P.:
Lithium leucocytosis and leukemia: the probable influence of biological plausibility on clinical concern
Psychopharmacol. Bull. 17, 10-13 (1981)

170. Levitzki, A., Atlas, D.:
A possible molecular mechanism for β -receptor desensitization: Experiments and hypotheses
Life Sci. 28, 661-672 (1981)
171. Levy, A., Zohar, J., Belmaker, R.H.:
The effect of chronic lithium pretreatment on rat brain muscarinic receptor regulation
Neuropharmacology 21, 1199-1201 (1982)
172. Lingsch, C., Martin, K.:
An irreversible effect of lithium administration to patients
Br.J.Pharmac. 57, 323-327 (1976)
173. Lydiard, R.B., Gelenberg, A.J.:
Hazards and adverse effects of lithium
Ann.Rev.Med. 33, 327-344 (1982)
174. Lyman, G.H., Williams, C.C., Preston, D.:
The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy
New Engl. J.Med. 302, 257-260 (1980)
175. Maggi, A., Enna, S.J.:
Regional alterations in rat neurotransmitter systems following chronic lithium
J.Neurochem. 34, 888-892 (1980)
176. Mannistö, P.T.:
Endocrine side-effects of lithium. In: Handbook of lithium therapy (Johnson, F.N., ed.)
MTP Press Lancaster 310-322 (1980)
177. Martinez-Maldonado, M., Stavroulaki-Tsapara, A., Tsaparas, N., Suki, W.N., Eknayan, G.:
Renal effects of lithium in rats: Alterations in water and electrolyte metabolism and the response to vasopressin and cyclic adenosine monophosphate during prolonged administration
J.Lab.Clin.Med. 86, 445-461 (1975)

178. McEchron, D.L., Kripke, D.F., Hawkins, R., Haus, E., Pavlinac, D., Deftos, L.:
Lithium delays biochemical circadian rhythms in rats
Neuropsychobiology 8, 12-29 (1982)
179. McEchron, D.L., Kripke, D.F., Eaves, M., Lenhard, L., Pavlinac, D., Deftos, L.:
The interaction of lithium and time-of-day on calcium, magnesium, parathyroid hormone and calcitonin in rats
Psychiat. Res. 7, 121-131 (1982)
180. McLarty, D.G., O'Boyle, J.H., Spencer, C.A., Ratcliff, J.G.:
Effect of lithium on hypothalamic-pituitary-thyroid function in patients with affective disorders
Br.Med.J. 3, 623-626 (1975)
181. Mellerup, E.T., Rafaelsen, O.J.:
Lithium and carbohydrate metabolism. In: *Lithium research and therapie* (Johnson, F.N. Hrsg.)
Academic Press - London 381-389 (1975)
182. Mellerup, E.T., Plenge, P.:
Lithium effects on magnesium, calcium and phosphate metabolism in rats
Int.Pharmacopsychiat. 11, 190-195 (1976)
183. Mellerup, E.T., Plenge, P., Ziegler, R., Rafaelsen, O.J.:
Lithium effects on calcium metabolism in rats
Int.Pharmacopsychiat. 5, 258-264 (1970)
184. Mellerup, E.T., Plenge, P., Rafaelsen, O.J.:
Lithium effects on magnesium metabolism in rats
Int.Pharmacopsychait. 8, 178-183 (1973)
185. Mellerup, E.T., Lauritsen, B., Dam, H., Rafaelsen, O.J.:
Lithium effects on diurnal rhythm of calcium, magnesium and phosphate metabolism in manic-melancholic disorder
Acta Psychiat.Scand. 53, 360-370 (1976)

186. Merry, J.:
Lithium and thyrotoxicosis
Br.Med.J. 2, 765 (1977)
187. Michell, B.:
A link between lithium, lipids and receptors?
Trends Biochem. Sci. 7, 387-388 (1982)
188. Millington, W.R., McCall, A.L., Wurtman, R.J.:
Lithium and brain choline levels
New Engl. J.Med. 300, 196-197 (1979)
189. Mitchell, J.E., Mackenzie, T.B.:
Cardiac effects of lithium therapy: A review
J.Clin.Psychiat. 43, 47-51 (1982)
190. Miyauchi, T., Orkawa, S., Kitada, Y.:
Effects of lithium chloride on the cholinergic system
in different brain regions in mice
Biochem.Pharmacol. 29, 654-657 (1980)
191. Müller-Oerlinghausen, B.:
10 Jahre Lithiumkatamnese
Nervenarzt 48, 483-493 (1977)
192. Müller-Oerlinghausen:
Psychological effects compliance and response to long-
term lithium
Brit. J.Psychiat. 141, 411-419 (1982)
193. Müller-Oerlinghausen, B.:
Lithium long-term medication - does it act via serotonin?
Pharmacopsychiatry (1985)
194. Müller-Oerlinghausen, B., Passoth, P.-M., Poser, W.,
Pudel, V.:
Impaired glucose tolerance in long-term lithium-treated
patients
Int.Pharmacopsychiat. 14, 350-362 (1979)

195. Müller-Oerlinghausen, B., Albrecht, J., Kampf, D.:
Lithium-Prophylaxe und Nierenfunktion - zusammenfassende
Beurteilung und Richtlinien zur Therapieüberwachung
Nervenarzt 52, 113-115 (1981)
196. Murphy, D.L., Donnelly, C., Moskowitz, J.:
Inhibition by lithium of prostaglandin E and norepinephrine
effects on cyclic adenosine monophosphate production in human
platelets
Pharmac.Therapeutics 14, 810-814 (1973)
197. Nielsen, J.:
Magnesium - lithium studies 1. Serum and erythrocyte
magnesium in patients with manic states during lithium
treatment
Acta Psychiat. Scand. 40, 190-196 (1964)
198. Nielsen, J.L.:
Development of acute myeloid leukemia during lithium
treatment
Acta Haematol. 63, 172-173 (1980)
199. Nielsen, J.L., Christiansen, M.S., Pedersen, E.B.
Darling, S., Amdisen, A.:
Parathyroid hormone in serum during lithium therapy
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 37, 369-372 (1977)
200. Nordenberg, J., Kaplansky, M., Baery, E., Klein, S.,
Beitner, R.,
Effects of lithium on the activities of phosphofruc-
tokinase and phosphoglucomutase and on glucose-1,6-
diphosphate levels in rat muscles, brain and liver
Biochem.Pharmacol. 31, 1025-1031 (1982)
201. Olesen, O.V., Thomsen, K.:
A preventive effect of potassium against fatal lithium
intoxication in rats
Neuropsychobiology 2, 112-117 (1976)

202. Olesen, O.V., Thomsen, K.:
Potassium prevention of lithium-induced loss of water
and sodium in rats
Toxicol.appl.Pharmacol. 51, 497-501 (1979)
203. Olesen, O.V., Hestbach, J., Thomsen, K.:
Potassium reduction of lithium-induced histological
changes of the rat kidney
Toxicol.appl.Pharmacol. 55, 79-83 (1980)
204. Oppenheim, G., Ebstein, R.P., Belmaker, R.H.:
Effect of lithium on the physostigmine-induced be-
havioral syndrome and plasma cyclic GMP
J.Psychiat.Res. 15, 133-138 (1979)
205. Orr, L.E., McKernan, J.F.:
Lithium reinduction of acute myeloblastic leukemia
Lancet 1, 449-450 (1979)
206. Pandey, G.N., Dorus, E., Davis, J.M., Tosteson, D.C.:
Lithium transport in human red blood cells. Genetic
and clinical aspects
Arch.Gen.Psychiatry 36, 902-908 (1979)
207. Pavlinac, D., Langer, R., Lenhard, L., Deftos, L.:
Magnesium in affective disorders
Biol.Psychiat. 14, 657-661 (1979)
208. Pedersen, E.B., Amdisen, A., Darling, S.:
Plasma aldosterone and magnesium in serum and urine
during lithium treatment
Int.Pharmacopsychiatry 12, 80-85 (1977)
209. Perez-Cruet, J., Waite, J., Mallya, A., Khajawall, A.M.:
Effects of lithium on thymus gland mediated functions
in man and rodents. In: Lithium: Controversies and unre-
solved issues (Cooper, T.B., Gershon, S., Kline, N.S.,
Schou, M., eds.)
Excerpta Medica - Amsterdam 881-894 (1979)

210. Pert, A., Bunney Jr. W.E.:
Chronic lithium modulates neurotransmitter receptor
Sensitivity. In: Basic mechanisms in the action of
lithium (Emrich, H.M., Aldenhoff, J.B., Lux, H.D., eds.)
Excerpta Medica - Amsterdam 121-132 (1982)
211. Pert, A., Rosenblatt, E., Sivitt, C., Pert, C.B.,
Bunney Jr. W.E.:
Long-term treatment with lithium prevents the develop-
ment of dopamine receptor supersensitivity
Science 201, 171-173 (1978)
212. Pestronk, A., Drachman, D.B.:
Lithium reduces the number of acetylcholine receptors
in skeletal muscle
Science 210, 342-343 (1980)
213. Plenge, P.:
Lithium effects on rat brain glucose metabolism in vivo.
Effects after administration of lithium by various routes
Psychopharmacology 77, 348-355 (1982)
214. Plenge, P., Møllerup, E.T.:
³H-Imipramine high-affinity binding sites in rat brain.
Effects of imipramine and lithium
Psychopharmacology 77, 94-97 (1982)
215. Plenge, P., Rafaelsen, O.J.:
Lithium effects on calcium, magnesium and phosphate in
man: effects on balance, bone mineral content faecal and
urinary excretion
Acta Psychiat. Scand. 66, 361-373 (1982)
216. Plenge, P., Møllerup, E.T., Nørgaard, T.:
Functional and structural rat kidney changes caused by
peroral or parenteral lithium treatment
Acta Psychiat. Scand. 63, 303-313 (1981)

217. Poitou, P., Bohuon, C.:
Catecholamine metabolism in the rat brain after short
and long term lithium administration
J.Neurochem. 25, 535-537 (1975)
218. Pürgyi, P.:
Über den Zusammenhang zwischen Glucosetoleranz und De-
pression sowie deren Therapie mit MAO-Hemmern und
Lithiumsalzen
Nervenarzt 43, 379-382 (1972)
219. Rafaelsen, O.J., Bolwing, T.G., Ladefoged, J., Brun, C.:
Kidney function and morphology in long term treatment
with lithium
Arch.Gen.Psychiat. 36, 578-583 (1979)
220. Rahn, D.W., Forrest Jr. J.N.:
Lithium enhancement of water excretion in the absence
of vasopressin
Clin.Res. 23, 602 A (1975)
221. Ramsey, T.A., Cox, M.:
Lithium and the kidney: A review
Am.J.Psychiat. 139, 443-449 (1982)
222. Reches, A., Wagner, H.R., Jackson, V., Fahn, S.:
Chronic lithium administration has no effect on haloperidol-
induced supersensitivity of pre- and postsynaptic do-
pamine receptors in rat brain
Brain Res. 246, 172-177 (1982)
223. Reisberg, B., Gershon, S.:
Side effects associated with lithium therapy
Arch.Gen.Psychiat. 36, 879-887 (1979)

224. Reiser, G., Duhm, J.:
Transport pathways for lithium ions in neuroblastoma x
glioma hybrid cells at 'therapeutic' concentrations of
 Li^+
Brain Res. 252, 247-258 (1982)
225. Reiser, G., Scholz, F., Hamprecht, J.:
Pharmacological and electrophysiological characterization
of lithium ion flux through the action potential sodium
channel in neuroblastoma x glioma hybrid cells
J.Neurochem. 39, 228-234 (1982)
226. Richelson, E.:
Lithium ion-entry through the sodium channel of cultured
mouse neuroblastoma cells: A biochemical study
Science 196, 1001-1002 (1977)
227. Rosenblatt, J.E., Pert, C.B., Tallman, J.F., Pert, A.,
Bunney Jr. W.E.:
The effect of imipramine and lithium on α - and β -receptor
binding in rat brain
Brain Res. 160, 186-191 (1979)
228. Rosser, R.:
Thyrotoxicosis and lithium
Br.J.Psychiatry 128, 61-66 (1976)
229. Rossof, A.H., Robinson, W.A.:
Lithium effects on granulopoieses and immune function
Adv. Exp. Med.Biol. 127, Plenum Press - New York - London
230. Rothstein, G., Clarkson, D., Larsen, W., Grosser, B.I.,
Athens, J.W.:
Effect of lithium on neutrophil mass and production
N.Engl.J.Med. 298, 178-180 (1978)

231. Rotman, A.:
Blood platelets in psychopharmacological research
Prog.Neuro-Psychopharmacol.Biol.Psychiat. 7, 135-151 (1983)
232. Roufogalis, B.D.:
Calmodulin: its role in synaptic transmission
Trends Neuro. Sci. 238-241 (1980)
233. Rusak, B., Zucker, I.:
Neural Regulation of circadian rhythms
Physiol. Rev. 59, 447-526 (1979)
234. Ruscetti, F.W., Chervenick, P.A.:
Release of colony-stimulating activity from thymus-
derived lymphocytes
J.Clin.Invest. 55, 520-527
235. Sacher, E.J., Baron, M.:
The biology of affective disorders
Ann.Rev.Neurosci. 2, 505-518 (1979)
236. Samples, J., Janowsky, D.S., Pechnick, R., Judd, L.L.:
Lethal effects of physostigmine plus lithium in rats
Psychopharmacology 52, 307-309 (1977)
237. Saneto, R.P., Srivastava, S.K., Werrbach-Perez, K.,
Perez-Polo, J.R.:
Lithium uptake at physiological ion concentrations in a
human clonal neuroblastoma cell line
J.Neurochem. 34, 1520-1521 (1980)
238. Sangdee, C., Franz, D.N.:
Lithium enhancement of central 5-HT transmission induced
by 5-HT precursors
Biol.Psychiat. 15, 59-68 (1970)

239. Saran, B.M.,:
Electrolyte and water balance side-effects of lithium.
In: Handbook of lithium therapy (Johnson, F.N., ed.)
Lancaster-England MTP Press 338-346 (1980)
240. Sarantidis, D., Waters, B.:
A review and controlled study of cutaneous conditions
associated with lithium carbonate
Br.J.Psychiatry. 143, 42-50 (1983)
241. Schou, M.,:
Lithium studies 3. Distribution between serum and
tissues
Acta Pharm. Tox. 15, 115-124 (1958)
242. Schou, M.:
Heutiger Stand der Lithiumrezidivprophylaxe bei endo-
genen affektiven Erkrankungen
Nervenarzt 45, 397-418 (1974)
243. Schou, M.:
Artistic productivity and lithium prophylaxis in manic-
depressiv illness
Brit.J.Psychiat. 135, 97-103 (1979)
244. Schou, M.:
Pharmacology and toxicology of lithium. In: Psychotropic
agents, part I: Antipsychotics and antidepressants
(Hoffmeister, F., Stille, G., eds.)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 583-590 (1980)
245. Schou, M.:
Lithium-Behandlung der manisch-depressiven Krankheit -
Information für Arzt und Patienten
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (1980)
246. Schou, M.:
Zum heutigen Stand der Phasenprophylaxe beim manisch-de-
pressiven Krankheitsgeschehen (MDK)
Neuropsychiatr.Clin. 1, 43-52 (1982)

247. Schou, M., Møllerup, E.T., Rafaelson, O.J.:
Mode of action of lithium. In: Brain mechanism and
abnormal behaviour - chemistry (van Praag, H., Lader, M.H.,
Rafaelson, O.J., Sacher, E.J., eds.)
Handbook of Biological Psychiatry, Part IV, 805-824 (1981)
248. Schultz, J.E., Türck, M., Yeh, H., Woodward, D.J.,
Bloom, F.E., Henriksen, S.J., Siggins, G.R.:
Effect of lithium on discharge frequency, noradrenaline
responses and beta-receptor binding in rat brain:
Electrophysiological and biochemical studies. In:
Basic mechanisms in the action of lithium (Emrich, H.M.,
Aldenhoff, J.B., Lux, H.D., Hrg.)
Excerpta Medica - Amsterdam-Oxford-Princeton 133-145 (1982)
249. Segal, M.:
Lithium and the monoamine neurotransmitters in the rat
hippocampus
Nature 250, 71-72 (1974)
250. Shaw, D.M.:
Lithium and amine metabolism. In: Lithium research and
therapy (Johnson, F.N., ed.)
Academic Press Inc. Ltd. London 411-423 (1975)
251. Sheard, M.H., Marini, J.L.:
Lithium and aggressive behavior. In: Lithium: Contro-
versies and unresolved issues (Cooper, T.B., Gershon, S.,
Kline, N.S., Schou, M., eds.)
Excerpta Medica Amsterdam 136-148 (1979)
252. Shen, F.-H., Sherrard, D.J.:
Lithium-induced hyperparathyroidism: An alteration of the
"Set-Point"
Ann. Int. Med. 96, 63-65 (1982)

253. Shopsin, B., Stern, S., Gershon, S.:
Altered carbohydrate metabolism during treatment with
lithium carbonate (absence of diagnostic specificity in
hospitalized psychiatric patients)
Arch.Gen.Psychiatr. 26, 566-571 (1972)
254. Siggins, G.R., Schultz, J.E.:
Chronic treatment with lithium or desipramine alters
discharge frequency and norepinephrine responsiveness
of cerebellar Purkinje cells.
Proc.Nat.Acad.Sci. 76, 5987-5991 (1979)
255. Siggins, G.R., Henriksen, S.J., Bloom, F.:
Iontophoresis of Li^+ antagonizes noradrenergic synaptic
inhibition of rat cerebellar Purkinje cells
Proc.Natl.Acad.Sci. 76, 3015-3018 (1979)
256. Skoven, I, Thormann, J.:
Lithium compound treatment and psoriasis
Arch.Dermatol. 115, 1185-1187 (1979)
257. Smith, D.F.:
Behavior of rats given lithium salts. A review
Pharmacopsychiatry 10, 79-88 (1977)
258. Smith, D.F.:
Six questions about lithium's effects on animal behavior.
In: Lithium: Controversies and unresolved issues
(Cooper, T.B., Gershon, S., Kline, N.S., Schou, M., eds.),
936-944 (1979)
259. Snyder, S.H., Peroutka, S.J.:
A possible role of serotonin receptors in antidepressant
drug action
Pharmacopsychiatry 15, 131-134 (1982)

260. Spatz, R., Kugler, J., Greil, W., Lorenzi, E.:
Das Elektroenzephalogramm bei der Lithium-Intoxikation
Nervenarzt 49, 539-542 (1978)
261. Spitzer, G., Verma, D.S., Barlogie, B., Beran, M.A.,
Dicke, K.A.:
Possible mechanisms of action of lithium on augmentation
of in vitro spontaneous myeloid colony formation
Cancer Research 39, 3215-3219 (1979)
262. Staunton, D.A., Deyo, S.N., Shoemaker, W.J., Ettenberg, A.,
Bloom, F.E.:
Effects of chronic lithium on enkephalin systems and pain responsiveness
Life Sci. 31, 1837-1840 (1982)
263. Staunton, D.A., Magistretti, P.J., Shoemaker, W.J., Bloom, F.E.
Effects of chronic lithium treatment on dopamine receptor
in the rat corpus striatum. I. Locomotor activity and
behavioral supersensitivity
Brain Res. 232, 391-400 (1982)
264. Staunton, D.A., Magistretti, P.J., Shoemaker, W.J.,
Deyo, S., Bloom, F.E.:
Effects of chronic lithium treatment on dopamine recep-
tors in the rat corpus striatum. II. No effect on
denervation or neuroleptic-induced supersensitivity
Brain Res. 232, 401-412 (1982)
265. Stein, R.S., Beaman, C., Ali, M.Y., Hansen, R., Jenkins, D.D.,
Jume'lan, H.G.:
Lithium carbonate attenuation of chemotherapy-induced
neutropenia.
N.Engl.J.Med. 297, 430-431 (1977)
266. Sulser, F., Vetulani, J., Mobley, P.L.:
Mode of action of antidepressant drugs
Biochem. Pharmacol. 27, 257-261 (1978)

267. Swann, A.C., Henninger, G.R., Roth, R.H., Maas, J.W.:
Differential effects of short and long-term lithium
treatment on tryptophan uptake and serotonergic function
in cat brain
Life Sci. 28, 347-354 (1981)
268. Szentistványi, I., Janka, Z., Joó, F., Rimanóczy, A.,
Juhász, A., Latzkovits, L.:
Na-dependent Li-transport in primary nerve cell cultures
Neuroscience Letters 13, 157-161 (1979)
269. Tanimoto, K., Maeda, K., Terada, T.:
Inhibitory effect of lithium on neuroleptic and serotonin
receptors in rat brain
Brain Res. 265, 148-151 (1983)
270. Temple, R., Berman, M., Robbins, J., Wolff, J.:
The use of lithium in the treatment of thyreotoxicosis
J.Clin.Invest. 51, 2746-2756 (1972)
271. Temple, R., Berman, M., Carlson, H.E., Robbins, J.,
Wolff, J.:
The use of lithium in graves disease
Mayo Clinic Proc. 47, 872-878 (1972)
272. Thomsen, K.:
Lithium-induced polyuria in rats
Int.Pharmacopsychiatry 5, 233-241 (1970)
273. Thomsen, K.:
Renal handling of lithium at non-toxic and toxic serum
lithium levels
Danish Med. Bull. 25, 106-115 (1978)

274. Thysell, H., Brante, G., Sjöstedt, L., Lindergård, T., Lindholm, G., Franzén, G., Rorsman, B.:
Glomerular filtration rate and calcium metabolism in long-term lithium treatment
Neuropsychobiology 7, 105-111 (1981)
275. Tilkian, A., Schroeder, J., Kao, J.J., Hultgren, H.N.:
The cardiovascular effects of lithium in man - review of literature
Am.J.Med. 61, 665-670 (1976)
276. Tisman, G., Wu, S.-J.:
Haematological side-effects of lithium. In: Handbook of lithium therapy (Johnson, F.N., ed.)
MTP Press - Lancaster 338-344 (1980)
277. Toffaletti, J., McComb, R.B., Bowers, G.N. Jr.:
Increase in dialyzable calcium associated with therapy with lithium
Clinical Chemistry 25, 1806-1809 (1979)
278. Transbøl, I., Christiansen, C., Baastrup, P.C., Nielsen, M.D., Giese, J.:
Endocrine effects of lithium in hypermagnesaemia and activation of the renin-aldosterone system
Acta Endocrinol. 88, 619-624 (1978)
279. Treiser, S., Kellar, K.J.:
Lithium effects on adrenergic receptor supersensitivity in rat brain
Eur.J.Pharmacol. 58, 85-86 (1979)
280. Treiser, S.L., Cascio, C.S., O'Donohue, T.L., Thoa, N.B., Jacobowitz, D.M., Kellar, K.J.:
Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus
Science 213, 1529-1531 (1981)

281. Tupin, J.P.:
Certain circadian rhythms in manic-depressives and
their response to lithium
Int. Pharmacopsychiat. 5, 227-232 (1970)
282. Turner, J.G., Brownlie, B.E.W., Sadler, W.A., Jensen, C.H.:
An evaluation of lithium as an adjunct to carbimazole
treatment in acute thyrotoxicosis
Acta Endocrin. 83, 86-92 (1976)
283. Tyrer, S., Shopsin, B.:
Neural and neuromuscular side effects of lithium. In:
Handbook of lithium therapy (Johnson, F.N., Hrsg.)
MTP Press Lancaster 289-309 (1980)
284. Tyrer, S.P., Schacht, R.G., McCarthy, M.J., Menard, K.N.,
Leong, S., Shopsin, B.:
The effect of lithium on renal haemodynamic function
Psychol.Med. 13, 61-69 (1983)
285. Ullrich, A.V.:
Elektrophysiologische Wirkungen von Lithiumionen. In:
Lithium (Greil, W., Müller-Oerlinghausen, B. Hrsg.)
Springer Verlag Wien New York
in Vorbereitung
286. Van Calker, D., Hamprecht, B.:
Effects of neurohormones on glial cells. In: Advances
in cellular neurobiology (Fedoroff, S., Hertz, L., Hrsg.)
Academic Press New York 1, 32-67 (1980)
287. Van der Velde, C.D., Gordon, M.W.:
Manic-depressive illness, diabetes mellitus and lithium
carbonate
Arch.Gen.Psychiat. 21, 478-485 (1969)

288. Van Kammen, D.P., Murphy, D.L.:
Attenuation of the euphoriant and activating effects of
d- and l-amphetamine by lithium carbonate treatment
Psychopharmacologia 44, 215-224 (1975)
289. Vendsborg, P.B.:
Lithium treatment and glucose tolerance in manic-melan-
cholic patients
Acta.Psych. Scand. 59, 306-316 (1979)
290. Vendsborg, P.B., Rafaelsen, O.J.:
Lithium in man: Effect on glucose tolerance and serum
electrolytes
Acta.Psych. Scand. 49, 601-610 (1973)
291. Vendsborg, P.B., Prytz, S.:
Glucose tolerance and serum lipids in man after long-
term lithium administration
Acta.Psychiat. Scand. 53, 64-69 (1976)
292. Verimer, T., Goodale, D.B., Long, J.P., Flynn, J.R.:
Lithium effects on haloperidol-induced pre- and post-
synaptic dopamine receptor supersensitivity
J.Pharm.Pharmacol. 32, 665-666 (1980)
293. Vestergaard, P.:
Renal side-effects of lithium. In: Handbook of lithium
therapy (Johnson, F.N., ed.)
MTP Press Ltd. Lancaster, 345-357 (1980)
294. Vestergaard, P., Amdisen, A.:
Lithium treatment and kidney function. A follow-up
study of 237 patients in long-term treatment
Acta.Psychiat. Scand. 63, 333-345 (1981)
295. Vestergaard, P., Amdisen, A., Hansen, H.E., Schou, M.:
Lithium treatment and kidney function: A survey of 237
patients in long-term treatment
Acta.Psychiat. Scand. 60, 504-520 (1979)

296. Vestergaard, P., Schou, M., Thomson, K.:
Monitoring of patients in prophylactic lithium treatment. An assessment based on recent kidney studies
Brit.J.Psychiat. 140, 185-187 (1982)
297. Vizi, E.S.:
Lithium and acetylcholine metabolism. In: Lithium research and therapy (Johnson, F.N., ed.)
Academic Press Inc. Ltd. London 391-409 (1975)
298. Vogel, G.W., Vogel, F., McAbee, S., Thurmond, A.J.:
Improvement of depression by REM sleep deprivation
Arch.Gen.Psychiatry 37, 247-253 (1980)
299. Wahlin, A., Bucht, G., von Knorring, L., Smigam, L.:
Kidney function in patients with affective disorders with and without lithium therapy
Int.Pharmacopsychiat. 15, 253-259 (1980)
300. Wallace, J., Scarpa, A.:
Similarities of Li^+ and low Ca^{2+} in the modulation of secretion by parathyroid cells in vitro
J.Biol.Chem. 258, 6288-6292 (1983)
301. Wallin, L., Alling, C., Aurell, M.:
Impairment of renal function in patients on long-term lithium treatment
Clin.Nephrol. 18, 23-28 (1982)
302. Wasilewski, B., Steinböck, H., Kohl, R., Greil, W., Bottermann, P.:
Schilddrüsenfunktion bei der Lithiumprophylaxe.
Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 28, 1297-1298 (1978)
303. Wehr, T., Goodwin, F.K.:
Desynchronization of circadian rhythms as a possible source of manic-depressive cycles.
Psychopharmacol. Bull. 16, 19-20 (1980)

304. Wehr, T.A., Goodwin, F.K.:
Biological rhythms and psychiatry. In: American Handbook
of Psychiatry, Vol. 7: Advances and new directions
(Arieti, S., ed.)
New York: Basic Books 46-74 (1981)
305. Wehr, T.A., Wirz-Justice, A.:
Circadian rhythm mechanisms in affective illness and
in antidepressant drug action
Pharmacopsychiatry 15, 31-39 (1982)
306. Wehr, T.A., Wirz-Justice, A., Goodwin, F.K., Duncan, W.,
Gillin, J.C.:
Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an
antidepressant
Science 206, 710-713 (1979)
307. Williams, J.A., Berens, S.C., Wolff, J.:
Thyroid secretion in vitro: Inhibition of TSH and dibu-
tyryl cyclic-AMP stimulated ^{131}I release by Li^+
Endocrinology 88, 1385-1387 (1971)
308. Wirz-Justice, A.:
The effects of lithium on the circadian system. In:
Basic mechanisms in the action of lithium (Emrich, H.M.,
Aldenhoff, J.B., Lux, H.D., eds.)
Excerpta Medica - Amsterdam 249-258 (1982)
309. Wolff, J.:
Lithium interactions with the thyroid gland. In: Lithium:
Controversies and unresolved issues (Cooper, T.B.,
Gershon, S., Kline, N.S., Schou, M., eds.)
Excerpta Medica - Amsterdam 552-564 (1979)
310. Yen, M.H., Reed, D.J.:
Regulation of lithium in cerebrospinal fluid of the cat
by the choroid plexus isolated in situ
Arch.Int.Pharmacodyn. 251, 217 (1981)

311. Yocca, F.D., de Paul Lnych, V., Friedman, E.:
Effect of chronic lithium treatment on rat pineal
rhythms: N-acetyltransferase, N-acetylserotin and
melatonin
J.Pharmacol.Exp.Ther. 226, 733-737 (1983)
312. Yuwiler, A., Bennett, B.L., Brammer, G.L., Geller, E.:
Lithium treatment and tryptophan transport through the
blood-brain barrier
Biochem. Pharmacol. 28, 2709-2712 (1979)
313. Zatz, M.:
Low concentrations of lithium inhibit the synthesis of
cyclic AMP and cyclic GMP in the rat pineal gland
J. Neurochem. 32, 1315-1321 (1979)
314. Zohar, J., Ebstein, R.P., Belmaker, R.H.:
Adenylate cyclase as the therapeutic target site of
lithium. In: Basic mechanisms in the action of lithium
(Emrich, H.M., Aldenhoff, J.B., Lux, H.D. Hrsg.)
Excerpta Medica - Amsterdam 154-166 (1982)
315. Zohar, J., Lerer, B., Ebstein, R.P., Belmaker, R.H.:
Lithium does not prevent agonist-induced subsensiti-
vity of human adenylate cyclase
Biological Psychiatry 17, 343-350

Lebenslauf

30.08.1948	geboren in Münster/Westfalen
1955 - 1959	Grundschule in Münster/Westfalen
1959 - 1966	Staatl. Schillergymnasium (humanist. Gymnasium) in Münster/Westf.
1966 - 1967	Humanist. städt. Humboldt-Gymnasium in Düsseldorf Reifeprüfung im Juni 1967
1967 - 1973	Studium der Chemie und Physik a.d. Universität Freiburg/Br.
Juni 1972	Hauptprüfung als Diplom-Chemiker
1972 - 1973	Diplomarbeit am Institut für Biologie III der Universität Freiburg, Leitung: Prof.Dr. Kurt Hilse Thema: Eigenschaften der isoakzeptierenden Valin-Transfer-Ribonukleinsäuren
1974 - 1977	Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Biochemie Martinsried b. München, unter Anleitung von Prof. Dr. Bernd Hamprecht (Leiter der Arbeit: Prof.Dr. F. Lynen). Thema: Untersuchungen zur Charakter- isierung und Fraktionierung von Primärkulturen des Zentralnervensystems
1977 - 1979	Forschungsstipendiat der Max-Planck-Gesellschaft am Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried
Dez. 1977	Promotion zum Dr.rer.nat. an der Ludwig-Maximilians- Universität München
1978 - 1983	Studium der Human-Medizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München
Dez. 1983	Approbation als Arzt
1982 - 1984	Anfertigung der vorliegenden Dissertation
seit Sept. 1984	Tätigkeit als Assistenzarzt an der Universitäts- Nervenklinik München

